
Adjuvant behandling av bröstcancer

LEENA VEHMANEN OCH CARL BLOMQVIST

Bröstcancer blir allt vanligare, men eftersom den allmänna mammografiundersökningen har gjort det möjligt att upptäcka sjukdomen i ett tidigare stadium, och eftersom adjuvantbehandlingarna har utvecklats, har sjukdomens prognos förbättrats. Till god behandling av bröstcancer hör nu för tiden, vid sidan av operativ behandling och eventuell strålbehandling, oftast också adjuvant behandling. Målet är att identifiera de bröstcancerpatienter som har en återfallsrisk på 10 procent eller mera under de följande tio åren och erbjuda dem en individuellt planerad adjuvant behandling. Man kan här välja mellan hormonbehandling, cytostatika, antikroppsbehandling eller kombinationer av dessa.

Inledning

Bröstcancer är den vanligaste cancer hos kvinnor; 4 027 finländska kvinnor insjuknade i bröstcancer år 2005. Sjukdomens incidens stiger hela tiden, och man uppskattar att mer än 5 000 finländska kvinnor kommer att få sjukdomen år 2015 (1). I bakgrunden till den ökande incidensen finns antagligen faktorer som påverkar kvinnornas livslånga "östroge-nexponering": antalet födslar minskar och åldern för den första graviditeten stiger så att den närmar sig 30 år. Ytterligare förekommer övervikt och hormonsubstitutionsbehandling under klimakteriet. Antalet cancerfall ökas också av att befolkningen blir äldre och av den aktiva diagnostiken av sjukdomens tidiga stadier.

FÖRFATTARNA

MD **Leena Vehmanen** verkar som specialistläkare i cancersjukdomar och strålbehandling vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. I sin forskning koncentrerar hon sig på hur adjuvant behandling inverkar på benbyggnaden och på lipidmetabolismen.

Docent **Carl Blomqvist** är specialist i onkologi vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS samt har en bisyssla som adjungerad professor i onkologi vid Uppsala universitet. Hans främsta forskningsintresse gäller bröstcancer och sarkom.

Även om bröstcancers incidens har stigit kraftigt under de senaste åren, har dödligheten i sjukdomen inte ökat. År 2005 dog 827 finländska kvinnor i bröstcancer. Prognosen har förbättrats av att cancer konstateras på ett tidigare stadium och av effektivare behandlingsmetoder. Adjuvantbehandlingarna är antagligen den mest betydande enskilda faktor som har förbättrat bröstcancers prognos under de senaste årtiondena. På 1950-talet var bara cirka hälften av bröstcancerpatienterna vid liv fem år efter diagnosen. Nu för tiden är behandlingsresultaten vid bröstcancer i toppklass också globalt sett, och femårsöverlevnadstalet 88 procent hör till de högsta i Europa (2).

Vid adjuvant behandling av bröstcancer använder man strålbehandling och cytostatika samt hormon- och antikroppsbehandling. Om man bedömer att patienten har nytta av både strålbehandling och adjuvant behandling, inleder man i allmänhet med cytostatika och ger strålbehandlingen först efter cytostatikabehandlingen. Eventuell hormonbehandling påbörjas sedan i samband med strålbehandlingen.

Strålbehandling efter bröstcanceroperation

Med strålbehandling strävar man efter att förhindra att bröstcancer recidiverar lokalt. Enligt nuvarande behandlingspraxis ges strålbehandling till alla patienter som har opererats med bröstbevarande teknik. Också efter

mastektomi rekommenderas strålbehandling i de fall där risken för lokalrecidiv bedöms vara förhöjd (3). Risken för lokalrecidiv ökar om bröstcancertumören är stor, om det lokala tillväxtsättet är aggressivt och om cellerna är dåligt differentierade samt speciellt av riklig eller extranodal metastasering i armhålan (4–7). Man har redan länge känt till att strålbehandling effektivt minskar bröstcancers lokalrecidiv, men en färsk metaanalys av EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) visar att strålbehandlingen signifikant minskar också den totala dödligheten (7).

Utan strålbehandling, recidiverar bröstcancer i ett bröst som opererats med bevarande teknik hos upp till 40 procent av patienterna (8). Man har dock i flera randomiserade undersökningar kunnat påvisa att en bröstbevarande operation förenad med strålbehandling är en lika säker behandlingsform som att avlägsna hela bröstet (8–10). I EBCTCG:s ovan nämnda metaanalys minskade femårsrisken för lokalrecidiv från 26 procent till 7 procent vid bröstcancer som opererats med bevarande teknik och som (i allmänhet) hade negativa undersökta lymfknotor. Efter en bevarande operation inriktas strålbehandlingen på den återstående bröstvävnaden. Behandlingen genomförs med tangentialfältsteknik och planeras individuellt för varje patient enligt en doseringsplan som baserar sig på datortomografi. Man försöker minimera den stråldos som lungorna och hjärtat utsätts för. Den vanligaste stråldosen är 50 Gy i 25 dagsfraktioner. Eftersom strålbehandling i regel ges bara om vardagar, räcker en strålbehandlingsperiod i allmänhet cirka fem veckor (3). Patienter med stor recidivrisk kan ges ytterligare en fem dagars strålbehandling mot tumörbädden, en booster. Till denna grupp hör speciellt unga patienter.

Också efter mastektomi är strålbehandling indicerad om tumören har varit stor (pT3, mer än 5 cm), om man vid operationen har konstaterat att tumören når fram till bröstorgans vägg eller till huden (pT4), eller om det har funnits metastaser i armhålan (3). Enligt EBCTCG:s metaanalys minskade strålbehandling risken för lokalrecidiv från 23 procent till 6 procent under de första fem åren hos mastektomerade lymfkörtelpositiva patienter. Strålbehandling minskade risken för död i bröstcancer med ungefär fem procent under 15 år, och också den totala dödligheten var mindre hos de strålbehandlade (7). Efter mastektomi riktas strålbehandlingen mot

den opererade sidans bröstorg. Liksom efter bevarande operation är engångsfraktionen 2 Gy och den totala dosen 50 Gy (3).

Riklig eller extranodal metastasering i armhållans lymfknotor ökar risken för lokalrecidiv (4–7). Nodpositiva patienter har sedvanligt erbjudits strålbehandling både av det ipsilaterala armhåle- och nyckelbensområdet samt ofta också av de parasternala lymfknotområdena (3). I EBCTCG:s metaanalys minskade lokalrecidivrisken i gruppen med den minsta armhålemetastaseringen (1–3 lymfknotor) med 14 procent och i gruppen med mera omfattande metastasering i armhållan (minst 4 lymfknotor) med upp till 20 procent jämfört med kontrollpatienterna (7). Om armhållan är noggrant tömd, är speciellt enstaka eller mikrometastaserade lymfknotor i armhållan endast förenade med en liten risk för lokalrecidiv, och i dessa fall avstår man ofta från strålbehandling.

De akuta biverkningarna av postoperativ bröstcancerstrålbehandling är närmast lokala irritationssymtom i huden, som rodnad och även tillfälliga sårnader. Några veckor till månader efter strålbehandlingen utvecklar cirka en procent av patienterna en tillfällig strålningssvullnad (11). Den mest besvärande långtidsbiverkningen av strålbehandling av armhållan och nyckelbensområdet är en tendens till svullnad i armen. Strålbehandling ökar klart risken för lymfödem efter armhålleevakuering speciellt hos överviktiga patienter (12). Strålbehandling är förknippat med en något ökad risk för sekundär cancer (sarkom, lungcancer, kontralateral bröstcancer osv). Speciellt äldre strålbehandlingsundersökningar har också visat på en överdödlighet i hjärtsjukdomar, speciellt efter bestrålning av det vänstra bröstet.

Adjuvant läkemedelsbehandling av bröstcancer

Adjuvant läkemedelsbehandling av bröstcancer innebär medicinering för att förhindra cancerrecidiv. Behandlingen syftar till att förstöra mikroskopiskt små cancerhärdar, som eventuellt har undkommit till andra delar av kroppen från de lokala behandlingsområdena. Man bedömer behovet av adjuvant läkemedelsbehandling på basis av prognostiska faktorer som kartlägger recidivrisken. Målet är att bland bröstcancerpatienterna sälla fram dem vars recidivrisk under de följande tio åren är 10 procent eller mera, och erbjuda dem (dock

Tabell I.

Risiklassificering av bröstcancer enligt konsensusutlåtande av bröstcancermötet i St. Gallen 2005 (13).

RISIKKLASSIFICERING	EGENSKAPER
Låg risk	N- OCH ALLA FÖLJANDE: pT ≤ 2 cm och Gradus I och HER2 – och Ålder ≥ 35 år Ingen blodkärlsinvasion runt tumören
Medelhög risk	N- OCH ÅTMINSTONE EN AV FÖLJANDE: pT > 2 cm eller Gradus II–III eller HER2+ eller Ålder < 35 år eller Blodkärlsinvasion runt tumören ELLER N+ (1–3 metastaser i lymfknutor) OCH HER2–
Hög risk	N+ (1–3 metastaser i lymfknutor) OCH HER2+ ELLER N+ (≥ 4 metastaser i lymfknutor)

N- = inga metastaser i armhållans lymfknutor, N+ = metastaser i armhållornas lymfknutor, T = tumörens storleksklass, HER2- = inget uttryck av HER2-genen, HER2+ = uttryck av HER2-genen

med beaktande av ålder och allmäntillstånd) en individuellt planerad adjuvant behandling (13). De viktigaste prognostiska faktorerna är tumörens storlek och graden av metastasering till lymfknutorna (14). Förutom detta beaktar man cancercellernas hormonreceptorstatus, uttrycket av HER2-genen, gradus (differentieringsgraden) och patientens ålder (13, 15, Tabell I).

Valet av adjuvant läkemedelsbehandling grundar sig främst på sjukdomens eventuella hormonkänslighet, vilken anges av halten östrogen- och progesteronreceptorer (ER och PR) i den avlägsnade brösttumören. Bara patienter med ER-positiv bröstcancer har nytta av hormonbehandling. Patienter med hormonkänslig sjukdom med medelhög eller hög recidivrisk får ofta först cytostatikabehandling som följs av hormonbehandling. Vid receptornegativ sjukdom ges enbart cytostatikabehandling. Antikroppen trastuzumab kan kopplas till behandlingen vid HER2-positiv bröstcancer.

Hormonbehandling av bröstcancer

När hormonkänsligheten hos bröstcancer bestäms med immunhistokemiska metoder hittar man ER i mer än 70 procent och PR i cirka 60 procent av fallen (16). Vid den endo-

krina behandlingen av hormonreceptorpositiv bröstcancer ges premenopausala kvinnor närmast tamoxifen och postmenopausala kvinnor tamoxifen eller aromatashämmare.

Tamoxifen

Det vanligaste hormonläkemedlet vid bröstcancer är fortfarande tamoxifen, som har använts vid adjuvant behandling redan i omkring 20 år. Tamoxifen hör till gruppen selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM), vilka beroende på målvävnaden har antingen antiöstrogena (bröstvävnad) eller östrogena (livmoder, benvävnad, blodomloppsorgan) egenskaper (17). I bröstcancer cellen tävlar tamoxifen med östrogen om att bindas till östrogenreceptorn och hindrar på så sätt östrogenet att "mata" cancer cellen. EBCTCG:s senaste metaanalys visar att en fem år lång medicinerig med tamoxifen minskar bröstcancer dödligheten med 31 procent (18). Det har hittills inte visat sig vara fruktbart att fortsätta med tamoxifen längre än de rekommenderade fem åren. Cytostatikabehandling verkar vara ändamålsenlig speciellt för yngre kvinnor, medan tamoxifen är lika nyttigt både för yngre (< 50 år) och äldre, postmenopausala, kvinnor (18).

Vanliga biverkningar vid tamoxifenbehandling är klimakteriska symtom som svettsskov,

blodvallningar och torra slemhinnor samt viktökning. Tamoxifen kan orsaka godartad endometriumhyperplasi samt ovarialcystor. Eftersom tamoxifen också ökar risken för endometriumcancer (18), måste man alltid noggrant undersöka postmenopausal gynekologisk blödning hos kvinnor som får tamoxifen. I likhet med östrogensubstitutionsbehandling av klimakteriebesvär ökar tamoxifen risken för ventrombos. Under fem år av adjuvant behandling konstateras djup ventrombos hos ett par procent av tamoxifenanvändarna (20).

Aromatasinhibitorer

I fettvävnad, muskler, lever och också i bröstcancervävnad uppkommer östrogen hos postmenopausala kvinnor då enzymet aromatas omvandlar androstendion till östrogen. Om man inhiberar detta enzyms verksamhet, bildas knappast längre något östrogen i kroppen. Hos premenopausala kvinnor räcker aromatashämmarnas effekt dock inte till för att inhibera äggstockarnas kraftiga östrogenproduktion. Således används aromatashämmare bara för att behandla bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Aromatashämmarna anastrozol, letrozol och exemestan har visat sig vara effektivare än tamoxifen vid behandling av metastaserad bröstcancer. Som adjuvant behandling av bröstcancer hos postmenopausala kvinnor minskar aromatashämmarna recidivrisken effektivare än tamoxifen.

Fem års adjuvant behandling med tamoxifen har jämförts med en lika lång behandlingsperiod med anastrozol (ATAC) och letrozol (BIG 1-98). I ATAC-prövningen var risken för bröstcancerrecidiv hos hormonreceptorpositiva patienter 17 procent mindre i anastrozolgruppen än hos dem som använde tamoxifen (20). I BIG 1-98-prövningen minskade recidivrisken för bröstcancer hos patienter som fick letrozol med 18 procent jämfört med dem som fick tamoxifen (21). I ingendera undersökningen konstaterades dock någon överlevnadsfördel jämfört med tamoxifen, men uppföljningstiden är ännu rätt kort (4–5 år).

Adjuvant växelbehandling där man först använder tamoxifen och sedan byter till en aromatashämmare, har på senare tid fått mycket understöd. I en metaanalys som omfattade tre läkemedelsprövningar och sammanlagt omkring 4 000 patienter jämförde man en fem år lång tamoxifenbehandling med växelbehandling, där tamoxifen efter 2–3 år ersattes av anastrozol. Risken för bröstcancerrecidiv var 41 procent mindre vid

växelbehandlingen jämfört med enbart tamoxifen, och också överlevnaden förbättrades signifikant (22). Exemestan har undersökts i en liknande prövningsuppställning (IES). Nästan 5 000 patienter randomiserades till en fem år lång tamoxifenbehandling eller till en växelbehandling, där tamoxifen efter 2–3 år ersattes med exemestan. När uppföljningstiden närmade sig fem år var risken för bröstcancerrecidiv i den växelbehandlade gruppen 24 procent mindre jämfört med gruppen som fått enbart tamoxifen, och hos hormonreceptorpositiva patienter fick man också en överlevnadsfördel på gränsen för signifikans (23).

För att valet mellan olika hormonbehandlingar inte skall vara för lätt, kan postmenopausala kvinnor också ges fortsatt adjuvant växelbehandling. Detta innebär att man efter fem år av adjuvant behandling med tamoxifen fortsätter ytterligare några år med aromatashämmare. I MA17-prövningen, som omfattade mer än 5 000 bröstcancerpatienter, randomiserades patienterna efter en fem års tamoxifenbehandling till behandling med placebo eller letrozol. Läkemedelsprövningen avbröts i förtid efter ett par år och också placebogruppen erbjöds möjlighet att övergå till letrozolmedicinering, eftersom det uppkom signifikant färre bröstcancerrecidiv i gruppen med fortsatt hormonbehandling, och för nodpositiva patienter ökade den fortsatta letrozolbehandlingen också överlevnaden (24).

Aromatashämmarna orsakar alltså östrogenbrist i den postmenopausala kroppen, och följaktligen är de vanligaste biverkningarna klimakteriesymtom och torra slemhinnor. De ger betydligt mera ledvärk än tamoxifen. Aromatashämmarna verkar predisponera för postmenopausal osteoporos, vilket tamoxifen inte gör. De kan också vara förknippade med en något ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar jämfört med tamoxifen. Å andra sidan är risken att insjukna i venös trombos och livmodercancer klart större vid behandling med tamoxifen än aromatashämmarna (20, 21).

Ovariesuppression

Ovariesuppressionens ställning vid adjuvant behandling av premenopausala kvinnor är fortfarande inte klar. Enligt en metaanalys av EBCTCG minskar risken för både bröstcancerrecidiv och död i bröstcancer om ovariernas östrogenproduktion avbryts antingen genom att ovarierna avlägsnas kirurgiskt eller patienten ges LHRH-analoger (18). Nu för tiden genomförs i allmänhet ovariesuppression med LHRH-analoger som goserelin.

Vid hormonreceptornegativ bröstcancer är LHRH-analoger inte till någon nytta, men vid hormonkänslig sjukdom är de antagligen lika effektiva som CMF- eller antracyklinbaserad cytostatikabehandling. Att koppla en LHRH-analog till behandling med antingen cytostatika eller tamoxifen eller till båda kan minska risken för både bröstcancerrecidiv och död i bröstcancer. De som kan ha nytta av ovariesuppression är unga kvinnor under 40 år, vilkas ovarier ofta förblir verksamma trots cytostatikabehandlingen (25). Biverkningar av behandling med LHRH-analog beror på östrogenbrist. De klimakteriska symtomen kan vara besvärliga, och det har konstaterats att bland annat bentätheten minskar kraftigt under behandlingen.

I dag innefattar behandlingen av receptorpositiv sjukdom hos en premenopausal kvinna med medelhög eller hög risk både antracyklin-taxanbaserad cytostatikabehandling och tamoxifen. De ovan refererade läkemedelsprövningarna grundar sig på behandlingspraxis som redan är delvis föråldrad, och man vet inte med säkerhet om ovariesuppression ger någon ytterligare fördel jämfört med standardbehandling av receptorpositiv sjukdom. Flera pågående läkemedelsprövningar med adjuvant behandling väntas ge svar på bland annat dessa frågor.

I Finland innebär hormonbehandling av en premenopausal bröstcancerpatient vanligen tamoxifenmedicinering i fem år. För postmenopausala patienter finns det flera alternativ, och vid val av hormonbehandling ska man förutom recidivrisken också beakta de individuella biverkningsriskerna. För nodnegativa patienter med låg–medelhög risk är tamoxifen fortfarande ett gott val. För nodpositiva patienter med medelhög–hög recidivrisk används i allmänhet aromatashämmare, antingen som enda behandling i en femårsperiod eller som växelbehandling med tamoxifen.

Cytostatikabehandling

CMF-behandlingen var länge gyllene standard för adjuvant cytostatikabehandling av bröstcancer. Denna kombinationsbehandling med cyklofosamid, metotrexat och fluorouracil presenterades på 1970-talet, och nyligen rapporterades redan 30 års uppföljningsresultat (27). Nu för tiden har CMF dock ersatts av kombinationsbehandlingar baserade på antracyklin och taxan, vilket har visat sig vara effektivare (18, 28).

En kombinationsbehandling baserad på antracyklin minskar dödligheten i bröstcancer med 38 procent hos patienter under 50 år och med 20 procent hos patienter i åldern 50–69 år under 15 års uppföljning (18). Den antracyklinbaserade behandlingen CEF som är vanligast i Finland omfattar cyklofosamid, epirubicin och fluorouracil. Nodnegativa patienter med medelhög recidivrisk behandlas oftast med CEF.

Taxanbaserad kombinationsbehandling (som innefattar paklitaxel eller docetaxel) har visat sig vara ännu effektivare än antracyklin. Eftersom taxanerna också är klart mer toxiska, rekommenderas de speciellt för patienter med medelhög eller hög recidivrisk (nodpositiva, HER2-positiva, unga). Enligt en färsk metaanalys minskar taxanbaserad behandling dödligheten för nodpositiva bröstcancerpatienter med ytterligare 16 procent jämfört med antracyklinbehandling (28). När det gäller taxanbaserad adjuvant behandling tillämpar man i Finland mest ett behandlingsschema med tre kurer med CEF och tre med docetaxel. Detta är en variant på behandlingen i den franska PACS-prövningen, där CEF-docetaxelkombinationen (som dock genomfördes mera dosintensivt än den finländska versionen) gav en överlevnadsfördel jämfört med enbart CEF-behandling för nodpositiva patienter (29).

Adjuvant cytostatikabehandling genomförs polikliniskt, och infusionen räcker ett par timmar per gång. Vanligen ges behandlingarna med tre veckors intervall sammanlagt sex gånger så, att en cytostatikabehandlingsperiod räcker 4–5 månader. Cytostatikabehandlingens vanligaste omedelbara biverkningar är illamående, håravfall, trötthet, slemhinnesymtom samt cytopenier. Taxanerna ger flera fall av neutropeni med feber än de antracyklinbaserade behandlingarna. Andra biverkningar som är typiska för taxanerna är allergiska reaktioner, svullnader och nagelsymtom (29, 30). Av de fördröjda biverkningarna är förtidig menopaus den vanligaste; den utvecklas hos de flesta kvinnorna över 40 år efter adjuvant cytostatikabehandling (31). Antracyklinbehandling är förknippat med en dosberoende kardiotoxicitet, denna risk ökar med åldern (32). Speciellt stora kumulativa doser antracyklin eller cyklofosamid verkar också ge en något ökad risk för akut myeloisk leukemi eller myelodysplastiskt syndrom (33). Med de doser man nu för tiden använder vid adjuvant behandling är risken för benmärgsneoplasier sannolikt liten.

Antikroppsbehandlingen trastuzumab

I cirka 20 procent av bröstcancerfallen kan man konstatera replikering av tillväxtfaktorgen HER2. Dessa HER2-positiva bröstcancerfall är aggressivare än vanligt till sitt sjukdomsförlopp. Den monoklonala antikroppen trastuzumab mot HER2-receptorn har under de senaste åren visat sin effekt vid adjuvant behandling av bröstcancer.

Man känner inte till den optimala längden för adjuvant behandling med trastuzumab. I prövningarna har behandlingsperiodens längd varierat från några månader till två år – trots det verkar resultaten vara rätt samstämmiga. En ett år lång behandling med trastuzumab, som inleds under cytostatikabehandlingen med paklitaxel eller först efter den, minskar recidivrisken för HER2-positiv bröstcancer med 50 procent och dödligheten med 30 procent (34, 35). I den finländska FinHer-prövningen minskade redan en nio veckor lång behandling med trastuzumab, som genomfördes i kombination med cytostatikabehandling med docetaxel eller vinorelbin, effektivt recidivrisken för bröstcancer (36). Man får ännu vänta på långtidsresultat av behandlingen med trastuzumab, eftersom uppföljningstiden i alla läkemedelsprövningar med adjuvant behandling än så länge bara är några år.

Trastuzumabterapi är i allmänhet rätt väl tolererad, och de typiska biverkningarna vid cytostatikabehandling som håravfall och cytopenier saknas. Speciellt de första läkemedelsinfusionerna kan vara förknippade med feber, och en del patienter får magbesvär eller hudutslag under behandlingen. Den viktigaste av de allvarliga biverkningarna är kardiotoxiciteten, och man rekommenderar att trastuzumab inte ges på samma gång som antracyklinerna, som också är potentiellt kardiotoxiska. Upp till fyra procent av patienterna utvecklade hjärtsvikt under en ett år lång medicinering med trastuzumab, men under en nio veckors behandling konstaterades inga fall av hjärtsvikt (34–36).

I Finland ges trastuzumab i allmänhet antingen som en serie på tre eller nio infusioner växelvis med docetaxel ("kort" behandling), eller efter avslutad cytostatikabehandling var tredje vecka i ett år ("lång" behandling). Under den långa behandlingen är det skäl att kontrollera hjärtverksamheten med ultraljudsundersökningar eller isotopundersökningar.

Sammanfattning

Behandlingsresultaten vid bröstcancer har hela tiden förbättrats, så att nio patienter av tio nu för tiden är vid liv fem år efter diagnosen. I början av förra året levde i Finland 45 897 kvinnor som hade eller någon gång hade haft bröstcancer (2). Eftersom allt fler kvinnor tillfrisknar från bröstcancer, kommer det i framtiden antagligen att bli allt viktigare att förebygga och behandla långtidsbiverkningar av adjuvant behandling. Till exempel kan man troligen med bifosfater effektivt förebygga den minskning av bentätheten som har samband med förtidig menopaus eller med aromatashämmarna (37, 38). Också behandlingen av metastaserad bröstcancer utvecklas och nya läkemedel tas med i behandlingsarsenalen – några av dessa kommer sannolikt i framtiden att användas också vid adjuvant behandling. Uppmuntrad av den första specifika behandlingen för bröstcancer, antikroppen trastuzumab, har forskningen speciellt på antikroppsfronten varit livlig. Till exempel lapatinib, som är en tyroxinkinashämmare både för receptorn för den epidermala tillväxtfaktorn (EGFR) och för HER2, samt bevacizumab, som neutraliserar blodkärlstillväxtfaktorn VEGF, har tillsammans med cytostatika varit till nytta för patienter spridd bröstcancer (39, 40). Både lapatinib och bevacizumab prövas för närvarande också som adjuvant behandling för bröstcancer. Förhoppningsvis kan vi i framtiden bättre än tidigare i den växande mängden bröstcancerfall särskilja patienter med låg och med hög recidivrisk samt kanske rikta in de olika behandlingsformerna på dem som har den största nyttan av behandlingarna.

MD Leena Vehmanen
HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
PB 180
00029 HNS
leena.vehmanen@hus.fi

Prof. Carl Blomqvist
HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
carl.blomqvist@hus.fi

Referenser

1. Pukkala E, Dyba T, Hakulinen T, et al. Syöpä 2015. Cancer-organisationernas publikationer 2006. www.syoparekisteri.fi
2. Pukkala E, Sankila R, Rautalahti M. Syöpä Suomessa 2006. Cancerorganisationernas publikationer 2006. www.syoparekisteri.fi
3. Arbetsgrupp tillsatt av Suomalainen Lääkäriseura Duodecim och Finlands Bröstcancergrupp. Rintasyövän hoito. Käypä hoito. Duodecim 2002.
4. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-962.
5. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.
6. Fowle B, Gray R, Gilchrist K, et al.: Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1107-17.
7. Clarke M, Collins R, Darby S, et al.: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
8. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
9. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-79.
10. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
11. Minor I, Yashar C, Spanos Jr S, et al. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *Breast* 2006;12:48-52.
12. Meek AG: Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer* 1998;83 (12 Suppl American): 2788-97.
13. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16:1569-1583, 2005.
14. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-3636.
15. Goldhirsch A, Coates A, Gelber R, et al. On behalf of the St Gallen Expert Panel Members. First-select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2006 17:1772-76.
16. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, et al. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening. *J Clin Pathol* 2000;53:688-696.
17. Fabian CJ, Kimler BF. Selective estrogen-receptor modulators for primary prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1644-55.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
19. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;93:684-690.
20. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365: 60-62.
21. Coates A, Keshaviah A, Thürlimann B. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-492.
22. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Meta-analysis: Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer. *Lancet Oncol* 2006;7(12): 991-996.
23. Coombes R, Kilburn L, Snowdon C, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-570.
24. Goss P, Ingle J, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-71.
25. Cuzick J. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-23.
26. Walshe J, Denduluri N, Swain S. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5769-79.
27. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005;330:217.
28. Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cancer* 2006;106:2337-44.
29. Roche H, Fumoleau P, Spielman M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.
30. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *NEJM* 2005;352:2302-13.
31. DelMastro L, Venturini M, Sertoli M, et al. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:183-190.
32. Jensen BV. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2006;33 (3 Suppl 8):15-21.
33. Praga C, Bergh J, Bliss J, et al.: Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005;23:4179-91.
34. Smith I, Procter M, Gelber R, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
35. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:167-84.
36. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al.: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354: 809-820.
37. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-828.
38. Brufsky A, Harker W, Beck J, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:829-836.
39. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
40. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. First-line bevacizumab and paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: a randomized, phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:77,abstract 275.