

Vårdprogram för bröstcancer bör betraktas som färskvara

Ny kunskap om diagnostik och behandling tillkommer ständigt

Vårdprogram för de allvarligaste maligna sjukdomarna är viktiga för att möjliggöra en likvärdig vård för alla patienter i landet. Ändå kan behandlingen variera något regioner emellan, vilket diskuterades speciellt med avseende på bröstcancer vid Svensk kirurgisk förenings augustimöte förra året.

Ansvar för att upprätta vårdprogram, liksom att se till att de fortlöpande revideras, åligger enligt Socialstyrelsens allmänna råd 1991:6 de regionala onkologiska centra. En viktig förutsättning för att vårdprogrammen skall få en god genomslagskraft är att de är lokalt förankrade. Denna lokala förankring uppnås genom att det i varje region finns multidisciplinära regionala arbetsgrupper som fortlöpande arbetar med att hålla vårdprogrammen aktuella och baserade på senaste kunskap inom området.

Vårdprogram för bröstcancer finns i alla sex regionerna och har alla reviderats eller nyupprättats under 1997 (inom Norra regionen pågår revision). Minst lika viktig som upprättandet av vårdprogram är uppgiften att se till hur de efterlevs. För detta ändamål finns i alla regioner register som innehåller uppgifter om diagnos, stadium, primär behandling och recidiv.

Bättre behandlingsresultat om patienten ingår i en studie?

De flesta kvinnor som drabbas av bröstcancer idag blir botade från sin sjukdom. Fortfarande kvarstår dock många frågor obesvarade. En styrelsemedlem i amerikanska bröstcancerföreningen har yttrat att det borde vara varje bröstcancerdrabbad kvinnas rättighet att inkluderas i en studie. Detta bl a mot

bakgrund av att det generellt tycks gå bättre för patienter som ingår i studier, oavsett vilken behandlingsarm de tillhör, än för patienter utanför studier.

I alla regioner i vårt land pågår studier av olika behandlingsalternativ vid bröstcancer, men långt ifrån alla patienter kan inkluderas i någon studie. Inför symposiet tillfrågades varje region hur många patienter med nydiagnostiserad bröstcancer som togs in i studier. Totalt inkluderades mellan 4 och 43 procent av alla patienter. Denna till synes stora skillnad kan delvis förklaras av att täckningsgraden för aktuella studier vid frågetillfället varierade. För den nationella studien om strålbehandling vid duktal cancer in situ varierade inklusionstalen mellan 30 och 50 procent.

För de patienter som behandlas utanför studier, dvs majoriteten av patienter med nydiagnostiserad bröstcancer, har därför vårdprogram sin givna plats som stöd för behandlande läkare och som en garanti för att patienterna erbjuds den bästa medicinska vård som finns för dagen. I den uppföljning av vårdprogram och kvalitetsarbete som gjorts av Socialstyrelsen [1] framgår också tydligt att 85 procent av tillfrågade klinikchefer anser att vårdprogram fyller ett övergripande syfte att samordna cancervårdens resurser, och nära 80 procent av kliniskt verksamma läkare med ansvar för cancer vården anser att vårdprogram behövs.

Utredning

Innehållsmässigt skiljer sig inte de olika vårdprogrammen för bröstcancer åt beträffande utredning av misstänkta förändringar. Samtliga rekommenderar trippeldiagnostik, dvs klinisk undersökning, mammografi – eventuellt kompletterad med ultraljud och cytologi – och att man bör gå vidare med öppen biopsi om någon av dessa undersökningar inger misstanke om cancer. Även mellannålsbiopsi rekommenderas i vissa fall. Däremot har samtliga övergett utredningar såsom lungröntgen, le-

verprov eller skintigrafi som standard.

Alla regioner understryker vikten av ett multidisciplinärt tillvägagångssätt vid bröstcancerbehandling. De flesta rekommenderar pre- och/eller postoperativa konferenser där alla patienter diskuteras och gemensamma beslut om behandlingen fattas.

Kirurgisk behandling

Även behandlingsmässigt finns fler likheter än olikheter mellan programmen, särskilt när det gäller den kirurgiska behandlingen. Bröstbevarande ingrepp rekommenderas som standardingrepp för tumörer upp till 3 eller 4 centimeters diameter. Uppgifter från de regionala registren konfirmerar att efterlevnaden av denna rekommendation är generellt god i alla regioner (Tabell I), även om det är känt att det kan förekomma lokala variationer mellan olika sjukhus inom regionerna.

Axillkirurgi vid duktal cancer

Axillkirurgin företer också stora likheter de olika regionerna emellan. Alla program poängterar att man bör undvika axillurutrymning vid duktal cancer in situ (DCIS). Detta är i linje med Socialstyrelsens föreskrifter, som fastslår att man inte bör utrymma axillen om inte den preoperativa utredningen klart indikerar att det rör sig om en invasiv bröstcancer.

Andelen opererade axiller vid DCIS är en bra kvalitetsvariabel på bröstkirurgin. Från de regionala registren framgår att mellan 20 och 30 procent av patienterna med DCIS genomgår axillurutrymning. Trenden tycks dock vara att andelen minskar, vilket talar för en medvetenhet om problemet och en bättre kirurgisk behandling.

Axillkirurgi vid invasiv cancer

Hur axillen behandlas vid invasiv cancer är ett mycket aktuellt ämne, föremål för debatt. Under många år har huvudmålet varit att undersöka axillen med avseende på cancerstadium för att

Författare

LEIF BERGKVIST

docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Centrallasarettet, Västerås.

kunna välja optimal adjuvant behandling. Bröstcancer har betraktats som en tidigt generaliserad sjukdom, framför allt om lymfkörtelmetastaser förelegat. Därför har man varit mest intresserad av om metastaser förelegat eller ej.

Den danska bröstcancergruppen har dock redovisat bättre långtidsöverlevnad om fler än tio lymfkörtlar avlägsnats hos patienter med negativ axill [2]. Detta kan ju naturligtvis bero delvis på att om man gör dålig axillkirurgi får man inte tillräcklig information från axillen för att stadieindela patienten korrekt, och därmed kan en del patienter underbehandlas. Prognosen blir sämre ju fler lymfkörtlar som är positiva; därför differentieras den adjuvanta behandlingen beroende på hur många lymfkörtlar som är involverade.

Mot denna bakgrund har alla vårdprogram idag en rekommendation att minst åtta till tio lymfkörtlar skall undersökas. Tyvärr är det också så, att ju fler lymfkörtlar som tas ut ur axillen, desto mer besvär får patienten av ingreppet i form av känselförändringar på överarmen, neuralgier, svullnad eller funktionsinskränkning i axelleden [3]. Det vore därför önskvärt att få ett annat säkert sätt att stadieindela bröstcancer, utan att behöva göra extensiv axillkirurgi.

Ny metod för stadieindelning

Just nu debatteras en sådan metod för att stadieindela bröstcancer, »sentinel node»-biopsi. Tanken bakom detta koncept är att tumörområdet i bröstet dräneras regelmässigt till en specifik första lymfkörtel, den så kallade sentinelnode. Genom att operera bort denna enda körtel förväntas man få samma information om tillståndet i axillen som genom en komplett utrymning. Hittills gjorda studier har visat ett mycket högt prediktivt värde för metoden [4, 5]. Den behöver dock prövas inom ramen för kontrollerade studier; vid flera centra i Sverige pågår diskussioner. Håller metoden vad den lovar kommer vi säkert att se den in-

Tabell 1. Andel bröstbevarande ingrepp vid cancer mammae för olika tumörstorlek inom olika regioner uttryckt i procent av alla opererade i respektive kategori.

	<10 mm	11–20 mm	21–30 mm	31–40 mm	>40 mm
Södra	80	60	30	19	15
Västra	76	61	39	19	11
Sydöstra	60	54	28	32	0
Stockholm	77	57	30	20	5
Uppsala/Örebro	77	67	28	21	15
Umeå	76	69	46	16	11

skrivna i framtida vårdprogram.

För screeningupptäckta tumörer under 1 centimeters diameter är prognosen mycket god och sannolikheten för axillmetastaser mycket liten. Under 1996 startades en multicenterstudie där axillkirurgi slopades helt för denna grupp av småtumörer. Studien är accepterad och finns inskriven i vårdprogrammen i Södra, Sydöstra och Norra sjukvårdsregionerna, liksom i Uppsala–Örebroregionen.

Adjuvant medicinsk behandling

Samtliga regioner rekommenderar adjuvant medikamentell behandling inte bara till patienter med lymfkörtelmetastaser utan även till högrisk node-negativa patienter. Cytostatika är förstahandsval till premenopausala patienter. Valet av cytostatika kan variera, huvudsakligen beroende på pågående studier. Till postmenopausala patienter med receptorpositiva tumörer rekommenderas fem års antiöstrogenerbehandling. Denna rekommendation baseras på resultaten från den svenska studien, som klart visat bättre överlevnad efter fem års tamoxifenbehandling i jämförelse med två års behandling [6]. Postmenopausala patienter med receptornegativa tumörer rekommenderas cytostatika om det allmänna hälsotillståndet tillåter behandling.

Alla regioner deltar i den skandinaviska högdoskemoterapi studien för patienter med dålig prognos, definierat som fler än åtta positiva lymfkörtlar, eller fler än fyra positiva körtlar i kombi-

nation med negativa receptorer och hög S-fas eller hög »nuclear grade». Patienter under 60 år som möter inklusionskriterierna randomiseras till antingen doseskalerad FEC (5-fluorouracil, epirubicin och cyclofosfamid) med stöd av G-CSF (granulocyststimulerande faktor) eller högdosterapi med autolog transplantation av perifera stamceller. Detta är ett exempel på en studie med mycket god uppslutning, där inklusionen faktiskt har gått fortare än beräknat.

Strålbehandling

När det gäller strålbehandling finns en hel del olikheter både mellan och inom regionerna. Samtliga rekommenderar strålbehandling till patienter som genomgått bröstbevarande ingrepp, dock med en övre åldersgräns på 70 år i Norra regionen, på 65 år vid vissa sjukhus i Uppsala–Örebroregionen. Ingen region rekommenderar strålbehandling mot axillen vid körtelnegativ cancer. Vid körtelpositiv cancer ges i Södra och Sydöstra regionerna strålbehandling mot regionala körtelstationer och bröstregionen. I Norra regionen ges strålning mot parasternala lymfkörtlar och operationsområdet hos kvinnor under 70 år. I Stockholm strålbehandlas kvinnor med fler än fyra positiva lymfkörtlar eller på annat sätt prognostiskt ogynnsam tumör. I Uppsala–Örebroregionen ges vid några sjukhus strålbehandling mot regionala lymfkörtelstationer, inkluderande axill vid körtelpositiv cancer, medan andra enligt lokalt beslut ej be-

handlar axillen. I Västra regionen, slutligen, ges ingen strålning alls annat än vid kvarvarande tumörväxt.

Strålning efter mastektomi ger i alla studier förbättrad recidivfri överlevnad, medan få har kunnat visa förlängd överlevnad. Overview-studien från Oxford har visat en sänkt bröstcancerdödlighet, men högre dödlighet framför allt i hjärt-kärlsjukdom som helt tar ut vinsten [7]. De flesta ingående studier hade dock använt en gammaldags teknik som skiljer sig från modern hjärtsparende teknik. Nyligen publicerades resultat från Danmark och Kanada som övertygande visar på positiva effekter av strålbehandling som tillägg till cytostatika-behandling vid körtelpositiv cancer hos peri- och premenopausala patienter beträffande både recidivfri och total överlevnad [8, 9]. En Uppsalastudie har också kunnat visa på överlevnadsvinster hos patienter med muterad p-53 som fått strålning efter bröstbevarande behandling [10].

Dessa nya data gör det angeläget att se över hur strålbehandling ges och till vilka patienter. En arbetsgrupp har tillsatts inom ramen för Riksplaneringsgruppen mot bröstcancer för att utarbeta riktlinjer för strålbehandling.

Uppföljning

Rutinerna för uppföljning skiljer sig också en del mellan regionerna. I två regioner rekommenderas i princip livslång uppföljning, medan två avslutar kontrollerandet efter fem år, en efter tre år, medan en valt att ej ange någon tidsgräns. Skälet att följa upp i oändlighet är att en kvinna som en gång drabbats av bröstcancer löper en större risk att drabbas på nytt än en kvinna i gemen. Genom livslång uppföljning hoppas man kunna upptäcka recidiv tidigt, medan tumörerna ännu är behandlingsbara, vilket ju egentligen bara gäller lokala eller möjliga regionala recidiv.

För generella metastaser är resultaten fortfarande mycket nedslående. Skälen för att avsluta kontrollerna efter

tre till fem år är dels att de flesta recidiv uppträder inom denna tidsperiod, dels att en majoritet av återfallen diagnostiseras av kvinnan själv, inte av kirurgen. Under de första åren lär sig patienten i allmänhet att själv undersöka sina bröst och vara uppmärksam på symtom. Har man en väl upparbetad kontaktväg till bröstmottagningen kan kvinnan snabbt komma till undersökning.

Uppföljningsrutinerna är likartade i hela landet. Man rekommenderar endast mammografi och klinisk undersökning, inga andra prov för att leta asymtomatiska metastaser. Det är inte visat att tidigareläggande av upptäckten av asymtomatiska fjärrmetastaser leder till bättre överlevnad. Det är därför inte motiverat att leta efter dem.

Kan vi samordna bättre?

Något slutgiltigt svar på frågan huruvida det går att nå bättre samordning gavs ej under symposiet, men man kan konstatera att olikheterna är ganska marginella och att samordning säkert är möjlig. Däremot är det mer tveksamt om man skall likrikta rutinerna i hela Sverige. Försök har tidigare gjorts med ganska nedslående resultat. Den lokala förankringen är viktig för följsamheten.

När det gäller vissa grupper av patienter är dock en samordning över hela Sverige nödvändig, eftersom varje region för sig är alldeles för liten för att kunna samla erfarenheter om nya behandlingar etc.

Riksplaneringsgruppen bedömde under höstmötet att likheterna mellan de olika vårdprogrammen är så stora att det borde vara möjligt att utarbeta ett nationellt vårdprogram som kan fungera som ett slags standard för bröstcancerbehandlingen i Sverige. En arbetsgrupp med uppdrag att utarbeta ett sådant program tillsattes.

Vikten av att vårdprogramarbetet fortgår kontinuerligt och att programmen betraktas som färskvara med utgångsdatum poängteras. Ny kunskap tillkommer ständigt om diagnostik och

behandling som gör att även det mest genuint genomarbetade vårdprogram redan efter några år är inaktuellt.

Referenser

1. Medicinsk faktdatabas (MARS). Resultatuppföljning, vårdprogram och kvalitetsarbete inom cancersjukvården. Socialstyrelsen 1997, Medicinsk faktdatabas nr 1.
2. Axelsson C, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1415-8.
3. Liljegren G, Holmberg L, 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: 193-9.
4. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
5. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
6. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen in postmenopausal early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1543-9.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-55.
8. 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. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
9. Ragaz J, Jackson SM, Nhu LE, Plenderbeith IH, Spinelli JJ, Rosco VE. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-62.
10. Jansson T, Inganäs M, Sjögren S, Norberg T, Lindgren A, Holmberg L. p53 status predicts survival in breast cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy: a novel hypothesis based on clinical findings. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2745-51.