

# Bröstcancer

Nationellt vårdprogram

2018-01-16 Version: 2.0

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-11-11	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2018-01-16	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2016-01-16.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland

Nationellt vårdprogram Bröstcancer

ISBN: 978-91-87587-75-7

Januari 2018

# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1</b>	
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>10</b>
<b>Kapitel 2</b>	
<b>Inledning</b> .....	<b>12</b>
2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde .....	12
2.2. Förändringar jämfört med tidigare version .....	12
2.3. Standardiserat vårdförlopp .....	14
2.4. Vårdprogrammets förankring .....	15
2.5. Evidensgradering .....	15
<b>Kapitel 3</b>	
<b>Mål med vårdprogrammet</b> .....	<b>17</b>
<b>Kapitel 4</b>	
<b>Bakgrund och orsaker</b> .....	<b>18</b>
4.1. Insjuknade i bröstcancer i Sverige .....	18
4.2. Insjuknande .....	20
4.2.1. Insjuknande i olika åldersgrupper över tid .....	21
4.2.2. Geografiska skillnader i insjuknande .....	22
4.3. Överlevnad .....	23
4.4. Dödlighet .....	24
4.4.1. Internationella skillnader i dödlighet .....	25
4.4.2. Nationella skillnader i dödlighet .....	26
4.5. Kan vi lita på statistiken? .....	26
4.5.1. Insjuknande .....	26
4.5.2. Överlevnad .....	27
4.5.3. Dödlighet .....	27
4.6. Definition .....	28
4.7. Naturalförlopp – patogenes .....	28
4.8. Orsak .....	29
4.8.1. Orsak – riskfaktorer .....	30
4.8.2. Socio-demografiska faktorer .....	30
4.8.3. Genetiska faktorer .....	30
4.8.4. Reproduktiva faktorer .....	31
4.8.5. Exogena och endogena hormoner .....	31
4.8.6. Livsstil – kroppsbyggnad .....	31
4.8.7. Mammografisk bröstdensitet .....	31
4.8.8. Tidigare sjukdomar i bröstet .....	32
4.8.9. Möjliga riskfaktorer för bröstcancer .....	32
4.8.10. Mindre troliga och omtvistade riskfaktorer .....	33
<b>Kapitel 5</b>	
<b>Primär prevention</b> .....	<b>34</b>
5.1. Primär prevention .....	34

<b>Kapitel 6</b>	
<b>Screening</b> .....	<b>36</b>
6.1. Mammografiscreening.....	36
6.2. Alternativa metoder.....	37
<b>Kapitel 7</b>	
<b>Symtom och tidig utredning</b> .....	<b>38</b>
7.1. Symtom och kliniska fynd.....	38
7.1.1. Symtom.....	38
7.2. Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	38
7.3. Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke.....	38
<b>Kapitel 8</b>	
<b>Diagnostik</b> .....	<b>39</b>
8.1. Diagnostik av bröstcancer.....	39
8.1.1. Klinisk undersökning.....	39
8.1.2. Bilddiagnostik.....	40
8.1.3. Cytologi och vävnadsbiopsi.....	42
8.2. Diagnosbesked.....	43
<b>Kapitel 9</b>	
<b>Kategorisering av tumören</b> .....	<b>45</b>
9.1. Patologins roll i den diagnostiska processen.....	45
9.2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	46
9.2.1. Cytologimaterial och biopsier.....	46
9.2.2. Vävnadsresektat.....	46
9.2.3. Lymfkörtelpreparat.....	47
9.3. Anamnestisk remissinformation.....	47
9.3.1. Cytologimaterial och/eller biopsier.....	48
9.3.2. Partiell mastektomi, mastektomi, marginalbit, utvidgad resektion, diagnostisk excision.....	48
9.3.3. Sentinel node.....	48
9.3.4. Axillpreparat.....	48
9.4. Klassificering av tumören.....	49
<b>Kapitel 10</b>	
<b>Utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftligt ökad risk för bröst- och äggstockscancer</b> .....	<b>52</b>
10.1. Ärftlig bröstcancer.....	54
10.2. Cancergenetisk utredning.....	55
10.2.1. Cancergenetisk utredning vid misstänkt bröstcancerriks, mutationscreening.....	55
10.2.2. Presymtomatisk testning av cancerfria familjemedlemmar.....	56
10.2.3. Cancergenetisk utredning vid misstänkt bröstcancerriks, epidemiologisk riskbedömning.....	57
10.2.4. Riktlinjer för molekylärgenetisk utredning (se även sammanfattande rekommendationer i ruta 1 ovan).....	57
10.3. Medicinska konsekvenser för friska och individ med tidigare bröstcancer vid sjukdomsassocierad variant i definierade gener eller ärftlighet utan mutation.....	57
10.3.1. BRCA1 och BRCA2.....	57
10.3.2. PALB2.....	58
10.3.3. Övriga gener associerade med kända tumorsyndrom (TP53, PTEN, CDH1, STK11, NF1).....	59
10.3.4. Gener associerade med måttligt förhöjd bröstcancerriks (CHEK2, ATM, NBN).....	60
10.3.5. Bröstcancerärftlighet utan identifierad sjukdomsassocierad variant.....	60
10.3.6. Uppföljning av friska individer vid ärftlig bröstcancerriks.....	61
10.3.7. Riskreducerande kirurgi vid ärftlig bröstcancerriks.....	62
10.3.8. Medicinsk behandling i samband med ärftlig bröstcancer.....	65

10.3.9. Medicinsk prevention med tamoxifen och aromatashämmare av bröst- och ovarialcancer.....	65
10.3.10. Rekommendationer avseende uppföljning och riskreducerande åtgärder.....	66
<b>Kapitel 11</b>	
<b>Multidisciplinär konferens .....</b>	<b>69</b>
11.1. Multidisciplinär konferens.....	69
11.2. Sammansättning av det multidisciplinära teamet.....	69
11.3. Vilka patienter bör diskuteras?.....	69
11.4. Återfall av bröstcancer .....	70
11.5. Kunskapsläge .....	70
<b>Kapitel 12</b>	
<b>Neoadjuvant behandling.....</b>	<b>71</b>
12.1. Neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer .....	73
12.1.1. Lokalt avancerad bröstcancer (LABC).....	73
12.1.2. Neoadjuvant behandling av kirurgiskt resektabel bröstcancer i stadium 2–3 .....	73
12.1.3. Betydelse och definition av patologisk komplett remission (pCR).....	74
12.1.4. Innan start av neoadjuvant behandling av bröstcancer .....	75
12.1.5. Val av cytostatika och behandlingsstrategi vid neoadjuvant cytostatikabehandling.....	75
12.1.6. Neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer.....	78
12.1.7. Antiangiogenes-riktad neoadjuvant behandling.....	79
12.1.8. Endokrin neoadjuvant behandling .....	80
12.2. Aktuella frågeställningar.....	81
<b>Kapitel 13</b>	
<b>Kirurgisk behandling.....</b>	<b>82</b>
13.1. Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi med partiell mastektomi .....	84
13.1.1. Marginaler vid bröstbevarande kirurgi .....	85
13.2. Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi .....	86
13.3. Kirurgisk behandling av axillen.....	86
13.4. Kirurgi vid lokoregionala återfall och metastaserande sjukdom .....	88
13.4.1. Kirurgi vid lokoregionala återfall.....	88
13.4.2. Tumörreducerande kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom .....	88
13.5. Kirurgisk behandling vid ductal cancer in situ .....	89
13.6. Nya utvecklingslinjer för bröstbevarande kirurgi .....	89
13.6.1. Bröstbevarande kirurgi och onkoplastisk kirurgi .....	89
13.7. Utvecklingslinjer för axillkirurgi .....	89
13.7.1. Avstå från kompletterande axillutrymning vid positiv sentinel node .....	89
13.8. Rekonstruktiv kirurgi.....	92
13.8.1. Känslomässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion .....	93
13.8.2. Onkoplastisk kirurgi vid bröstbevarande kirurgi .....	94
13.8.3. Kirurgisk korrektion efter bröstbevarande kirurgi .....	95
13.8.4. Rekonstruktion efter mastektomi .....	95
13.8.5. Lymfödembehandling – kirurgiska metoder.....	101
13.9. Anaplastiskt storcellslymfom relaterat till bröstimplantat .....	101
<b>Kapitel 14</b>	
<b>Postoperativ strålbehandling .....</b>	<b>102</b>
14.1. Bakgrund .....	103
14.2. Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer .....	104
14.2.1. Konventionell strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi .....	104
14.2.2. Möjligheter att avstå från strålbehandling mot bröstet vid lågrisk-tumör .....	104

14.2.3.	Boostdos mot operationsområdet som tillägg till konventionell strålbehandling efter partiell mastektomi .....	105
14.2.4.	Hypofraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi .....	106
14.2.5.	Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi .....	106
14.3.	<b>Strålbehandling efter mastektomi vid invasiv bröstcancer .....</b>	<b>107</b>
14.3.1.	Strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 centimeter .....	107
14.3.2.	Lokoregional strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi/mastektomi vid tumörer med metastas i de axillära lymfknutorna.....	108
14.3.3.	Strålbehandling efter partiell mastektomi vid duktal cancer in situ (DCIS).....	112
14.4.	<b>Ledtider för strålbehandling.....</b>	<b>113</b>
14.4.1.	Ordningsföljd och systembehandling.....	113
14.5.	<b>Rekommendationer för postoperativ strålbehandling.....</b>	<b>113</b>
14.5.1.	Indikationer.....	113
14.6.	<b>Invasiv bröstcancer .....</b>	<b>114</b>
14.6.1.	N0-sjukdom .....	114
14.6.2.	pN+-tumör – efter partiell mastektomi.....	114
14.6.3.	N+-sjukdom – efter mastektomi.....	115
14.6.4.	Duktal cancer in situ .....	116

## **Kapitel 15**

### **Adjuvant medicinsk behandling med direkt endokrint verkande mediciner..... 118**

15.1.	Allmänt om adjuvant medicinsk behandling.....	120
15.2.	Adjuvant endokrin behandling .....	121
15.2.1.	Tamoxifen.....	121
15.2.2.	Aromatashämmande läkemedel .....	123
15.2.3.	Ovariell suppression .....	125
15.2.4.	Hur fastställer man menopausalt status och vilka patienter bör inte få primär aromatashämmarbehandling?.....	126
15.3.	Endokrin behandling vid ductal cancer in situ.....	127
15.4.	Östrogenbristsymtom .....	128
15.5.	Lokala östrogenbristsymtom .....	129
15.5.1.	Bakgrund.....	130
15.5.2.	Patogenes .....	130
15.5.3.	Behandling.....	130

## **Kapitel 16**

### **Adjuvant cytostatikabehandling..... 132**

16.1.	Cytostatikabehandling, data från EBCTCG:s metaanalyser .....	132
16.2.	Cytostatikabehandling, data från andra relevanta studier.....	134
16.2.1.	Dosintensiv adjuvant cytostatikabehandling .....	136
16.2.2.	Taxaner, val av behandlingsschema .....	136
16.2.3.	Dostät adjuvant cytostatikabehandling .....	137
16.2.4.	Kapicitabinbaserade regimer.....	138
16.2.5.	Ledtider för cytostatikabehandling.....	138

## **Kapitel 17**

### **Målinriktad adjuvant läkemedelsbehandling..... 140**

17.1.	Adjuvant trastuzumab .....	141
17.1.1.	Hjärtbiverkningar .....	141
17.1.2.	Behandlingens längd.....	142
17.1.3.	Samtidig eller sekventiell behandling.....	143
17.1.4.	Trastuzumab tillsammans med platinumbaserad cytostatika .....	143
17.1.5.	Trastuzumab + - Lapatinib.....	143
17.1.6.	Trastuzumab + - pertuzumab .....	143

17.2.	Bevacizumab som adjuvant behandling vid trippelnegativ bröstcancer .....	144
<b>Kapitel 18</b>		
	<b>Adjuvant behandling med bisfosfonater och densosumab .....</b>	<b>145</b>
18.1.	Bakgrund .....	145
18.2.	Resultat.....	146
<b>Kapitel 19</b>		
	<b>Bröstcancer i samband med graviditet.....</b>	<b>148</b>
19.1.	Inledning .....	148
19.2.	Tumörbiologi och prognos.....	149
19.3.	Utredning .....	149
19.4.	Behandling .....	150
19.4.1.	Kirurgi .....	150
19.4.2.	Strålbehandling.....	150
19.4.3.	Cytostatikabehandling .....	151
19.4.4.	Målstyrd behandling .....	152
19.4.5.	Endokrin behandling.....	152
19.5.	Graviditet efter bröstcancerbehandling.....	152
19.6.	Förlust av fertilitet vid bröstcancerbehandling.....	153
19.6.1.	GnRH-behandling för bevarande av fertilitet i samband med cytostatikabehandling.....	153
19.7.	Preventivmedel för kvinnor med bröstcancerbehandling .....	154
<b>Kapitel 20</b>		
	<b>Bröstcancerbehandling av äldre kvinnor .....</b>	<b>155</b>
20.1.	Bakgrund .....	155
20.2.	Allmänna principer för primärutredning.....	157
20.3.	Allmänna principer för kirurgi.....	157
20.4.	Postoperativ strålbehandling .....	159
20.5.	Postoperativ endokrin behandling .....	160
20.6.	Postoperativ cytostatikabehandling .....	160
20.7.	Postoperativ trastuzumabbehandling .....	161
20.8.	Uppföljning efter behandling.....	161
<b>Kapitel 21</b>		
	<b>Behandling av metastaserad sjukdom.....</b>	<b>162</b>
21.1.	Bakgrund .....	163
21.2.	Utredning vid MBC.....	164
21.3.	Endokrin behandling vid metastatisk sjukdom .....	166
21.3.1.	Endokrin behandling kombinerat med mTOR hämmande läkemedel.....	169
21.3.2.	Endokrin behandling kombinerad med CDK 4/6 hämmande läkemedel.....	170
21.4.	Cytostatikabehandling vid metastatisk sjukdom .....	172
21.4.1.	Allmänna principer.....	173
21.4.2.	Första linjens cytostatikabehandling.....	173
21.4.3.	Andra och tredje linjens cytostatikabehandling vid MBC .....	175
21.5.	Målriktad läkemedelsbehandling vid metastatisk sjukdom.....	178
21.5.1.	HER2-receptorblockerande läkemedel vid metastatisk sjukdom.....	179
21.5.2.	Angiogeneshämmande läkemedel .....	182
21.5.3.	Checkpoint inhibitorer.....	182
21.6.	Skelettstärkande behandling vid metastatisk sjukdom.....	183
21.6.1.	Tillväxtfaktorerna erythropoetin och G-CSF/GM-CSF .....	184
21.6.2.	Anti-emetikabehandlingar för att förhindra cytostatikainducerat illamående och kräkningar .....	185

21.6.3. Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom.....	185
--	-----

## **Kapitel 22**

### **Behandling av oligometastaser..... 187**

22.1. Tidigare resultat av behandling av metastaserad bröstcancer med långtidsuppföljning .....	188
22.1.1. Lokalbehandling vid disseminerad sjukdom vid diagnos .....	189
22.2. Kirurgi vid solitära lung- och levermetastaser .....	189
22.2.1. Lungmetastaser.....	189
22.2.2. Levermetastaser.....	189
22.2.3. Skelettm metastaser.....	190
22.3. Stereotaktisk strålbehandling .....	191
22.4. Radiofrekvensbehandling.....	192
22.5. CNS-metastaser .....	192

## **Kapitel 23**

### **Omvårdnad och rehabilitering..... 194**

23.1. Psykosociala aspekter vid bröstcancer.....	194
23.2. Lagstöd.....	194
23.3. Kontaktsjuksköterska .....	194
23.4. Min vårdplan .....	195
23.5. Aktiva överlämningar.....	195
23.6. Löpande cancerrehabilitering .....	195
23.6.1. Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående .....	195
23.6.2. Grundläggande och specialiserad cancerrehabilitering .....	196

## **Kapitel 24**

### **Egenvård..... 197**

24.1. Nationella riktlinjer.....	197
24.2. Rökning.....	197
24.3. Komplementär och alternativ medicin .....	197
24.4. Alkohol.....	197
24.5. Hudvård vid strålbehandling.....	197
24.6. Fysisk aktivitet.....	198

## **Kapitel 25**

### **Palliativ vård och insatser .....**

25.1. Om kontaktsjuksköterskor i den palliativa bröstcancervården .....	199
---	-----

## **Kapitel 26**

### **Uppföljning .....**

26.1. Planering.....	200
26.2. Konventionell uppföljning .....	200
26.3. Intensivuppföljning .....	201
26.3.1. Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare.....	201
26.3.2. Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall.....	201
26.3.3. Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsjuksköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare.....	201
26.3.4. Telefonuppföljning av sjuksköterska jämfört med standarduppföljning på sjukhus.....	202
26.4. Kontralateral bröstcancer .....	202
26.5. Riktlinjer .....	203



26.6. Omvårdnad och rehabilitering .....	204
<b>Kapitel 27</b>	
<b>Underlag för nivåstrukturering .....</b>	<b>205</b>
27.1. Bakgrund .....	205
27.2. Nuvarande nivåstrukturering och utveckling .....	205
27.2.1. Regional strukturering .....	205
27.2.2. Nationell nivåstrukturering .....	206
27.3. Framtidsscenario .....	207
<b>Kapitel 28</b>	
<b>Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer och bröstrekonstruktion .....</b>	<b>208</b>
<b>Kapitel 29</b>	
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer .....</b>	<b>209</b>
<b>Kapitel 30</b>	
<b>Referenser .....</b>	<b>210</b>
<b>Kapitel 31</b>	
<b>Vårdprogramgruppen.....</b>	<b>282</b>
31.1. Vårdprogramgruppens sammansättning .....	282
31.2. Vårdprogramgruppens medlemmar.....	282
31.3. Jäv och andra bindningar .....	283
<b>Bilaga 1</b>	
<b>Kvalitetsdokument för patologi.....</b>	<b>284</b>

## KAPITEL 1

# Sammanfattning

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige såväl som globalt. I Sverige rapporterades 9 444 bröstcancerdiagnoser år 2015 och 1 431 individer avled i bröstcancer samma år. I Sverige ställdes knappt 2 000 bröstcancerdiagnoser 1960. Globalt fick 641 000 individer en bröstcancerdiagnos 1960 och 2,4 miljoner fick diagnosen 2015 (1).

Orsaken till att man utvecklar bröstcancer är mångfacetterad; hormonellt relaterade faktorer inkluderande hormonsättningsmedel (HRT), paritetsmönster, genetiska faktorer och ett antal mer eller mindre väldokumenterade socioekonomiska faktorer. Det hormonellt verkande preparatet tamoxifen och anastrozol kan tydligt reducera nyinsjuknade i bröstcancer, denna strategi har dock hittills inte fått någon acceptans.

Tidig diagnostik med mammografiscreening är en väl etablerad modalitet som resulterar i en reducerad bröstcancerdödlighet. Adjuvanta och neoadjuvanta behandlingar resulterar i reducerad risk att dö; en kombination av cytostatika (FEC eller EC) och endokrin behandling med 5 års tamoxifen till den vanligaste typen av östrogenreceptorpositiv cancer hos medelålders patienter halverar risken att dö.

Vid primär bröstcancer är multidisciplinär samverkan en självklarhet syftande till optimal diagnostik och behandlingar; medicinska behandlingar, kirurgi och strålbehandling med målsättningen att åstadkomma bot. 10-årsöverlevnaden för bröstcancer är i Sverige kring 80 %. Diagnostiken av bröstcancers spridning till axillens lymfkörtlar har det senaste decenniet förfinats genom den så kallad sentinel node-biopsitekniken, resulterande i en tydligt minskad risk för postoperativ armsvullnad. Kirurgi med bröstbevarande operation med tillägg av strålbehandling ger en likvärdig överlevnad som om man opererar bort hela bröstet.

Den neoadjuvanta och adjuvanta medicinska behandlingen av bröstcancer baseras på cancers biologiska egenskaper och risken för återfall; olika typer av hormonellt verkande mediciner – tamoxifen, aromatashämmare och preparat som specifikt nedreglerar äggstocksfunktionen. Cytostatika är också en viktig hörnsten i behandlingen av primär bröstcancer; erbjuds patienter som har högre risk för återfall och väldigt ofta om tumören har bristande hormonkänslighet. Var sjätte kvinna har en så kallad HER2-positiv bröstcancer; anti-Her2-mediciner kombinerat med cytostatika är standardbehandlingar, förutom kirurgi och strålbehandling. För patienter med HER2-positiv sjukdom och de med så kallad trippelnegativ bröstcancer så ges behandlingen med fördel innan man opererar. Cytostatika givet varannan vecka är något effektivare och 10 års endokrin behandling är bättre än 5 års behandling.

Risken för lokala återfall reduceras med upp till 3/4 om strålbehandling adderas till kirurgi. Strålbehandling ger också en överlevnadsvinst.

Trots ett kraftigt ökat nyinsjuknande i bröstcancer, noteras samtidigt en något minskad risk att dö i bröstcancer över tid i Sverige. Återfall av bröstcancer är en mycket allvarlig sjukdom som tyvärr för de allra flesta individer är en obotlig sjukdom, undantaget de med loco-regionalt återfall av sjukdomen. Den medicinska behandlingen av återfallssjukdomen baseras bland annat på cancers egenskaper i återfallet och lokaliseringen av metastaserna och patienten allmäntillstånd.

Behandlingarna resulterar mestadels i meningsfulla förbättringar av den progressionsfria överlevnaden och i vissa fall också av totalöverlevnaden.

För alla de ovan beskrivna åtgärderna är optimalt omhändertagande och omvårdnadsdimensioner helt centrala delar av en god bröstcancersjukvård syftande till att ge patienterna förbättrad livskvalitet. Omvårdnadsstrategier är av central vikt för att moderna cancerbehandlingar ska kunna genomföras på ett fullgott sätt.

## KAPITEL 2

# Inledning

### 2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde

Det nationella bröstcancervårdprogrammet har tillkommit i enlighet med den mer detaljerade beskrivningen i [avsnitt 2.2](#) nedan, och bygger på upprepade evidensbaserade genomgångar av kunskapsläget sedan år 2000 av Swedish Breast Cancer Group/Svenska Bröstcancergruppen/SweBCG <http://www.swebcg.se/>. Även det nuvarande programmet är evidensbaserat och det finns en utomordentlig tydlig samklang med Socialstyrelsens nationella riktlinjer som publicerades 23 april 2014.

<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>.

Samstämmighet har varit möjligt att uppnå genom att majoriteten av medlemmarna i SweBCG deltagit både i utarbetandet av Socialstyrelsens nationella riktlinjer och i skrivande av detta nationella vårdprogram. Vårdprogrammet betonar tydligt evidensen för olika åtgärder, samt den relativa och absoluta nyttan med olika interventioner.

I ett antal fall har ytterligare viktig kunskap tillkommit sedan Socialstyrelsens nationella riktlinjer och den tidigare versionen av det Nationella vårdprogrammet för bröstcancer skrevs 2014. För att ha ett levande nationellt vårdprogram har gruppen funnit viktigt att fortlöpande uppdatera vårdprogrammet på basen av nya data för att ytterligare förbättra prognosen för bröstcancerpatienterna parat med förbättrade omvårdnadsstrategier.

Bakom vårdprogrammets skrivningar, tolkningar och behandlingsrekommendationer står hela SweBCG och de speciellt utsedda regionala representanterna i [avsnitt 31.2](#).

### 2.2. Förändringar jämfört med tidigare version

De sex sjukvårdsregionerna i landet har haft regionala vårdprogram sedan 80-talet, även om någon enstaka region fick ett regionalt program först på 90-talet. Inom ramen för SweBCG utarbetades det första nationella vårdprogrammet (benämnt nationella riktlinjer) redan år 2000, i samverkan med de regionala representanter som hade varit ansvariga för sina respektive regionala vårdprogram. Dessa ”nationella riktlinjer” i SweBCG:s regi har sedan fortlöpande uppdaterats. Vissa avsnitt såsom systembehandlingskapitlet har uppdaterats med ett till två års mellanrum sedan år 2000, medan andra kapitel har uppdaterats mer sällan. År 2013 beslutade SweBCG att i stället kalla sina tidigare nationella riktlinjer för ett nationellt vårdprogram, det första RCC-baserade nationella vårdprogrammet för bröstcancer publicerades november 2014.

Bröstcancer är ett mycket forsknings- och utvecklingsintensivt område. Det är därför extra viktigt att bröstcancervårdprogrammet uppdateras frekvent. Föreliggande person är uppdaterad inom de områden där relevant information tillkommit, i huvudsak gällande information baserad på prospektiva och randomiserade studier, eller annat underlag.

Screening- och diagnostikkapiteln är omarbetade, hela patologikapitlet är omskrivet enligt den nya mallen som rekommenderas för användning.

Förbehandling och neoadjuvant behandling är till stora delar reviderade och på basen av internationell konsensus har rekommendationen om denna typ av behandling ytterligare tydliggjorts, detta gäller framför allt patienter med HER2-positiv cancer (var sjätte bröstcancerpatient) och de med trippelnegativ cancer (ungefär var tionde bröstcancerpatient). Dessa patienter har tidigare erhållit denna behandling efter primär kirurgi, men fördelen med de nu rekommenderade strategierna är att man i högre frekvens kan erbjuda bröstbevarande kirurgi med kompletterade strålbehandling, vilket kan leda till bättre livskvalitet jämfört med att hela bröstet bortopereras. Vidare kan i vissa fall också behovet av plastikkirurgisk rekonstruktion minskas. Det finns också två prospektiva och randomiserade studier som indikerar möjligheten av prognosförbättring för individer som erhåller preoperativ cytostatikabehandling.

Det finns flera öppna randomiserade studier som erbjuder möjlighet till inklusion för bröstcancerpatienter med tumörer med olika egenskaper i den neoadjuvanta situationen.

Det kirurgiska kapitlet och kapitlet om rekonstruktion och plastikkirurgi är i stora delar reviderade. Den kirurgiska behandlingen av axillens lymfkörtlar har förfinats och förbättrats, vilket minskar risken för efterföljande lymfkörtelsvullad. Inom detta område pågår en prospektiv och randomiserad studie för att ytterligare förbättra behandlingsstrategin.

Strålbehandlingskapitlet är väsentligen omarbetat. I behandlingsrekommendationerna framförs tydligt möjligheten att erbjuda patienterna kortare behandlingstider, färre behandlingsdagar men högre doser per behandlingsdag, eftersom det finns ett par prospektiva och randomiserade studier styrkande denna strategi. I kapitlet beskrivs också att det nu finns dokumentation för patienter med högre risk att göra strålbehandlingen något mer omfattande, utnyttjande en mer förfinad teknik för att ge strålbehandling mot de parasternala lymfkörtlarna.

Vidare beskrivs att man för en del äldre individer som bedöms vara lågriskpatienter i vissa fall kan avstå från den postoperativa strålbehandlingen.

För individer med hjärt- och lungsjukdom finns det möjlighet att för dessa relativt få individer erbjuda så kallad gating-teknik som gör att man får mindre stråldoser i organ som inte bör få någon strålning.

I det adjuvanta kapitlet, alltså efterbehandling efter kirurgi, rekommenderas nu tydligare på basen av flera prospektiva och randomiserade studier att för individer med hög risk för återfall bör man diskutera med dessa individer om möjligheten av tio års endokrin behandling. Vidare beskrivs möjligheten, både i detta och i det neoadjuvanta kapitlet, att erbjuda patienterna den omvända sekvensen, nämligen start av idegranspreparat följt av antracyclinbehandling som kan resultera i något mindre biverkningar och i någon studie också möjligen en förbättrad effekt.

Resursåtgången för detta jämfört med tidigare strategi är ekvivalent. Programmet ger också stöd för att använda så kallad dostät cytostatikabehandling som ges varannan vecka, eftersom denna behandling i analyser visats vara något mer effektiv jämfört med gängse 3-veckors regimer. Denna typ av strategi rekommenderas dock i dagsläget bara till de relativt få individerna med högriskkriterier enligt programmet. Det finns god förtroenhet på flertalet av landets onkologkliniker av att använda dostät cytostatikabehandling, genom att denna behandling tidigare använts inom ramen för en prospektiv och randomiserad studie. Eftersom det handlar om ett ringa antal patienter torde resursåtgången vara minimal.

Generellt rekommenderas inte användandet av adjuvant pertuzumab, eftersom tilläggsvärdet jämfört med nuvarande standardbehandling med cytostatika plus trastuzumab i absoluta tal bedömes vara ringa.

För väldigt unga kvinnor som initialt erhållit cytostatikabehandling, diskuteras möjligheterna att erbjuda en mer komplett endokrin behandling med nedreglering av äggstocksfunktionen plus sedvanlig hormonell blockad. Denna typ av strategi har använts under flera decennier, men indikationerna tydliggörs i detta program.

Behandling av återfallssjukdom och metastatisk bröstcancer är en central del av bröstcancersjukvården. Inom vissa områden har det skett tydliga framsteg. Exempelvis inom området för behandling av individer med verifierad HER2-positiv sjukdom, har man i en prospektiv och randomiserad studie observerat ökad medianöverlevnad genom en primär kombination av två antikroppar och cytostatika. Denna behandling är alltså viktig att systematiskt implementera. Det finns också prospektiva och randomiserade studier styrkande användandet av ytterligare strategier med anti HER2-mediciner som också de ger kliniskt relevanta överlevnadsvinster, och där en av dessa mediciner, trastuzumab emtansin, kan ges med väsentligen mindre biverkningar.

Inom området återfallsbröstcancer har de olika strategierna tydliggjorts avseende rekommenderade behandlingar och sekvenser. TLV har nyligen rekommenderat användandet av den så kallade CDK 4/6-hämmaren palbociclib. Denna behandling rekommenderas och diskuteras på ett tydligt sätt i vårdprogrammet.

Omvårdnads- och stödinsatser för patienterna är av helt central vikt för optimal cancersjukvård, inkluderande bröstcancersjukvård. Det har skett en omfattande bearbetning av omvårdnadskapitlet för att fokusera och rekommendera i princip bara evidensbaserade åtgärder.

Sammanfattningsvis är vårdprogrammet faktabaserat, och nya strategier är rekommenderade där det föreligger kliniskt relevanta förbättringar av överlevnad eller då behandlingar kan ges med förbättrad livskvalitet, och omvårdnadsdimensionerna i omhändertagandet av bröstcancerpatienterna har tydliggjorts på basen av vad som de facto är evidensbaserat. Totalt sett innebär den uppdaterade versionen relativt marginella förändringar angående resursallokeringar och arbetssätt. I vissa delar av Sverige kommer dock vissa ändringar i programmet att kräva mer förändringar avseende arbetssätt än i andra delar av landet där det föreliggande programmet i stort redan är implementerat.

### 2.3. Standardiserat vårdförlopp

För bröstcancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget (SVF), gällande från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och SVF. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i SVF.

SVF finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/vardforlopp-brostdancer/gallande-vardforlopp/>

Väntetiderna i SVF följs upp på nationell nivå. En första redovisning av väntetiderna för de fem SVF som infördes under 2015 visar att patienter med cancer som utretts enligt standardiserat vårdförlopp får behandling snabbare än tidigare. För SVF bröstcancer redovisas väntetiderna, se nedanstående länk:

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/bröst/vardforlopp-bröstcancer/redovisning-vantetid/>

## 2.4. Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkans, vilken utsett Jonas Bergh till vårdprogramgruppens ordförande.

I en första remissrunda har specialistföreningar, patientföreningar och berörda professioner fått möjlighet att lämna synpunkter på vårdprogrammets innehåll.

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och viktig ny information, främst från randomiserade studier, har en ytterligare revidering skett efter den första remissrundan. Vårdprogrammet har sedan skickats på ytterligare en remissrunda. Denna har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC i samverkan.

## 2.5. Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++).

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++).

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++).

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+).

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsäggande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:

[http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUHandbok\\_Kapitel10.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUHandbok_Kapitel10.pdf)

Behandlingsrekommendation A: Konsistenta data utifrån flera randomiserade studier eller metaanalyser.



Behandlingsrekommendation B: I allmänhet konsistenta data från en randomiserad studie med ”låg power”, en icke- randomiserad studie, en fall-kontrollstudie eller fallrapporter.

Behandlingsrekommendation C: Inkonsistenta data från en randomiserad studie med ”låg power”, en icke-randomiserad studie, en fall-kontrollstudie eller fallrapporter.

Behandlingsrekommendation D: Inga systematiska data.



## KAPITEL 3

# Mål med vårdprogrammet

SweBCG etablerade ett nationellt vårdprogram benämnt nationella riktlinjer redan år 2000. Syftet med programmet var att åstadkomma regional samverkan och försöka få en nationell samsyn avseende diagnostik, behandling och uppföljning av bröstcancer. Vårdprogrammet har kontinuerligt uppdaterats, speciellt inom de områden där utvecklingen har varit snabbast och tydligast vad det gäller medicinsk behandling vid primär bröstcancer samt inom återfallsbehandling. Denna typ av fortlöpande uppdatering är en grundförutsättning för att vårdprogrammet ska reflektera moderna och evidensbaserade behandlingar, som på ett likvärdigt sätt måste komma alla patienter till del.

Några av medlemmarna i Svenska Bröstcancergruppen deltar också i arbetet med det nationella kvalitetsregistret, som arbetar i tät samverkan med respektive regionalt cancercentrum, allt med syftet att erbjuda en bröstcancersjukvård av högsta internationella klass.

Målen med programmet är evidensbaserade rekommendationer av diagnostik och behandling syftande till en högkvalitativ bröstcancervård över hela landet. Utnyttjandet av gängse diagnostikstrategier och använda behandlingar, både vid primär och återfallscancer, är tydligt mätbara mål visavi antalet individer som är möjliga visavi en viss intervention och vad som de facto genomförts. Helt centrala mål är att mäta den totala vårdkedjans interventioner syftande till att på gruppnivå kartlägga sjukdomsfri- och total överlevnad på gruppnivå i de olika regionerna och landstingen.

## KAPITEL 4

# Bakgrund och orsaker

**Sammanfattning**

- Insjuknandet i bröstcancer har ökat kraftigt under de senaste 50 åren (++++).
- Överlevnaden blir allt bättre och nu är 5-årsöverlevnaden cirka 90 % (++++).
- Dödligheten har minskat, främst under senare decennier (++++).
- Underliggande data är av god kvalitet (++++).

**Tolkningen av trender för överlevnad och dödlighet är mycket komplex.**

- Miljöfaktorer har en avgörande roll för utvecklingen av bröstcancer (++++).
- Mutationer i *BRCA1* och *BRCA2* ökar risken mycket kraftigt (++++).
- Viktiga reproduktiva riskfaktorer är: få barn, hög ålder vid första barnets födelse och sen menopaus (++++).
- Hormonsubstitution i klimakteriet (HRT) ökar risken (++++).
- De första p-pillren ökade risken men effekten av moderna preparat är oklar (+++).
- Övervikt ökar risken för postmenopausal bröstcancer (++++).
- Alkohol ökar risken (++++).
- Hög brösttätthet (++++) och tidigare bröstsjukdomar ökar risken (++++).
- Amning (++++) och fysisk aktivitet (+++) ger ett visst skydd.
- Inget säkert samband finns mellan bröstcancer och kost (++) , rökning (++) eller mammografi (++) .

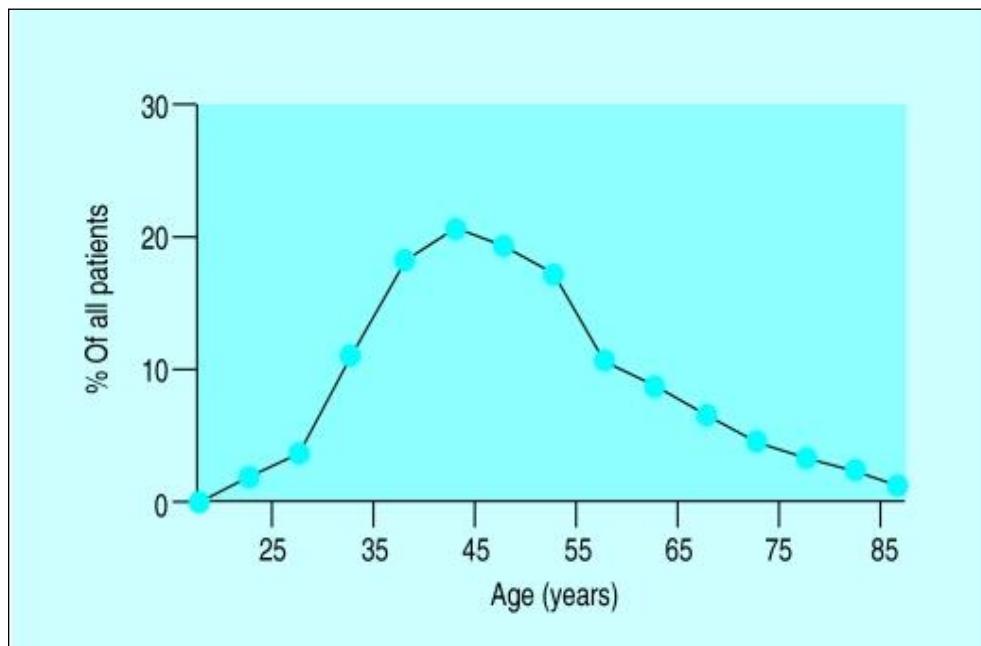
## 4.1. Insjuknade i bröstcancer i Sverige

Mer än var tionde kvinna i Sverige kommer att drabbas av bröstcancer under sitt liv. I Sverige rapporterades 9 382 diagnoser av invasiv bröstcancer bland kvinnor år 2015 (2). Sedan ett par år tillbaka rapporteras också antalet diagnoser av cancer in situ (2015: 1 304). En del individer har flera bröstcancerdiagnoser och antalet unika individer med invasiv bröstcancer 2015 var 7 929. På samma sätt redovisas numera hur många av dessa som var förstagsångsinsjuknanden (2015: 7 368). Jämförelser över tid, mellan olika områden och internationellt avser i allmänhet antal diagnoser av invasiv bröstcancer; så också sammanställningarna i detta kapitel. Sjukligheten bland män är mycket låg och i Sverige rapporterades 2015 endast 62 bröstcancerdiagnoser hos män (2).

2014 fanns det 103 087 kvinnor och 419 män som tidigare fått diagnosen och som fortfarande var i livet. Detta gör bröstcancer till den i särklass vanligaste cancerformen bland kvinnor, cirka 30 % av all cancer (3).

2014 avled 1398 kvinnor av bröstcancer, men prognosen är bättre än för många andra cancersjukdomar och 2014 dog fler kvinnor i Sverige av lungcancer (n = 1 898) samtidigt som antalet döda kvinnor i tjock- och ändtarmscancer var nästan detsamma (n = 1354) (3-5). Bland de kvinnor som dör före 65 års ålder är dock bröstcancer en vanlig dödsorsak (6) (figur 1).

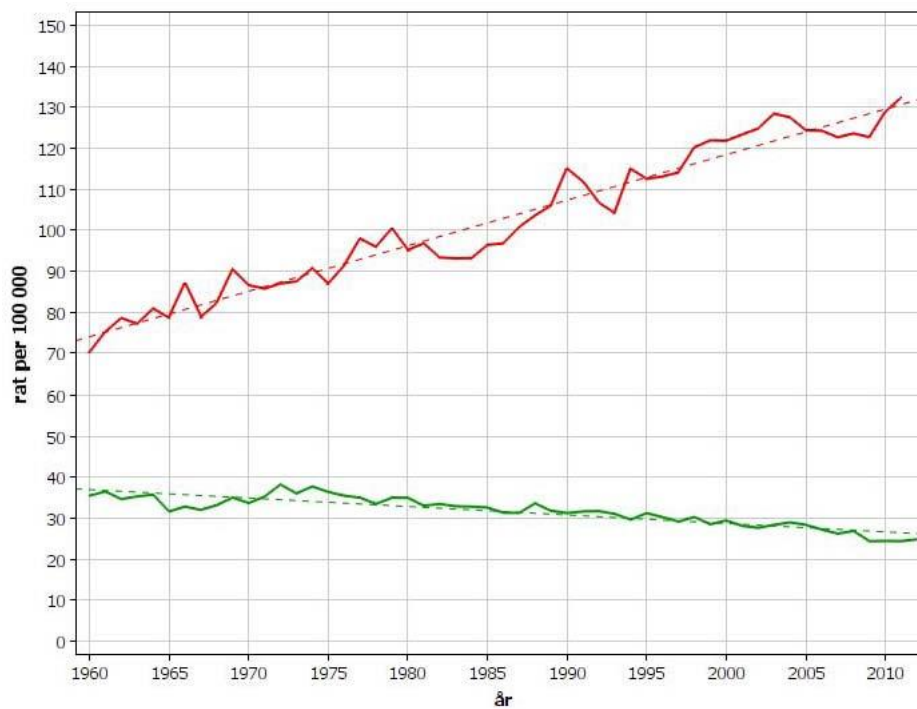
**Figur 1. Bröstcancer som dödsorsak bland kvinnor i olika åldrar. Copyright 2000, British Medical Journal. Printed with permission (6).**



## 4.2. Insjuknande

Den åldersstandardiserade incidensen i bröstcancer har nära fördubblats sedan 1960 räknat per 100 000 kvinnor, se figur 2 (7). I absoluta tal var ökningen ännu mer påtaglig: från 2 406 diagnoser 1960 till 9 382 insjuknanden 2015 (2).

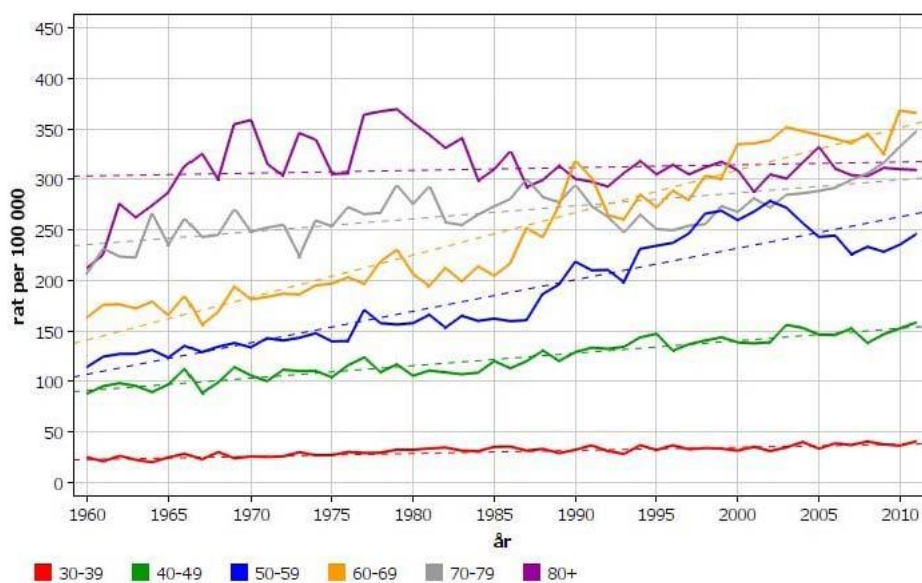
**Figur 2. Insjuknande (röd) och dödlighet (grön) över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN (7).**



#### 4.2.1. Insjuknande i olika åldersgrupper över tid

Studerar man insjuknande över tid uppdelat på olika åldersgrupper ser man att incidensen ökat mest i åldrarna 50–59 år och 60–69 år, se figur 3. En måttlig ökning ses sedan också i alla övriga åldersgrupper. Tidigare var insjuknandet högst bland de äldsta kvinnorna medan det nu är gruppen 60–69 år som har den högsta incidensen (7).

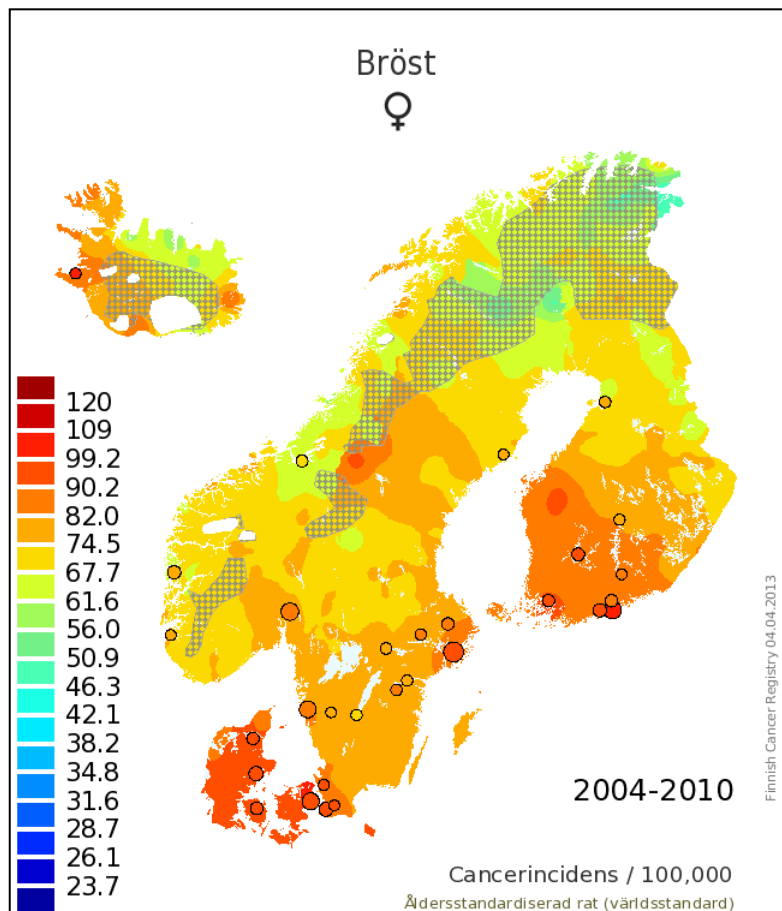
**Figur 3. Insjuknande i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN (7).**



#### 4.2.2. Geografiska skillnader i insjuknande

Inom Sverige och Norden finns betydande geografiska skillnader i insjuknande, se figur 4. Sedan många år finns en nord-sydlig gradient med högst incidens i söder. Storstadsområdena har i förhållande till övriga delar av landet också en hög incidens (7).

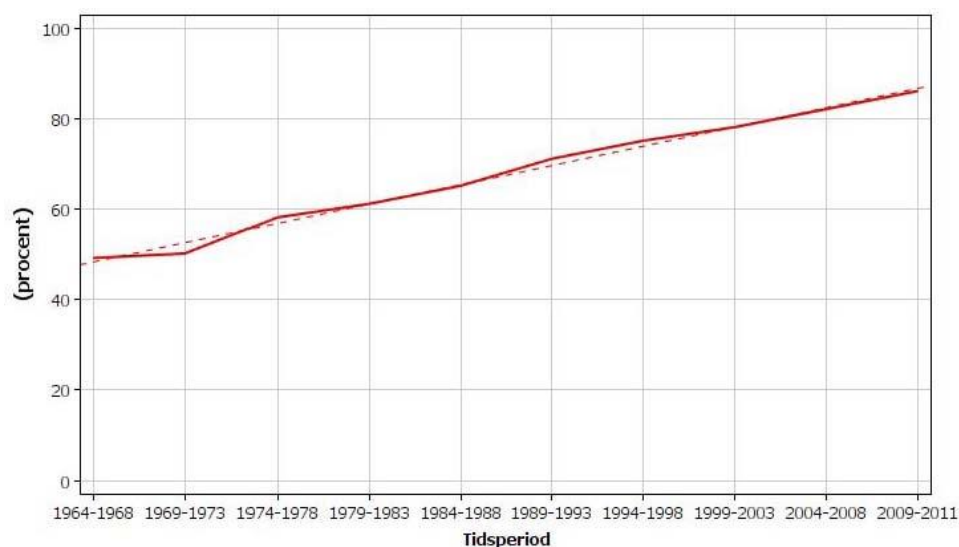
Figur 4. Skillnader i insjuknande i Norden. Källa: NORDCAN (7).



### 4.3. Överlevnad

Relativ 10-årsöverlevnad kan tolkas som den andel patienter som skulle ha levt i 10 år efter diagnosen i frånvaro av andra dödsorsaker. Sedan början av 60-talet har 10-årsöverlevnaden gått från knappt 50 % till drygt 80 %, se figur 5. På motsvarande sätt har 5-årsöverlevnaden ökat från drygt 60 % till cirka 90 % (7). Överlevnaden är mycket starkt beroende av stadium vid diagnos och 5-årsöverlevnaden för en kvinna med en stadium 0–1-tumör är nära 100 %, för stadium 2 cirka 80 %, för stadium 3 ungefär 60 % och för stadium 4 endast 20 % (5).

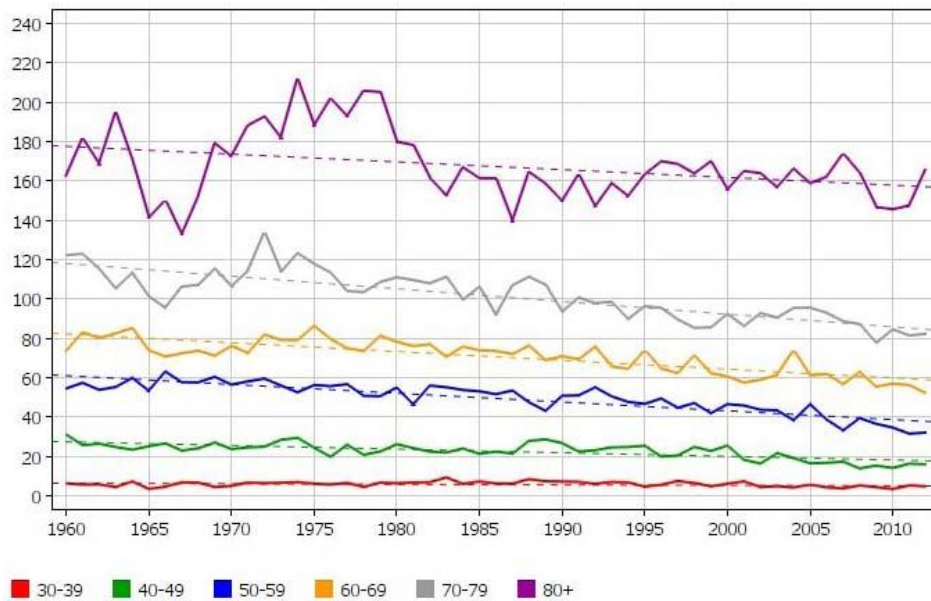
Figur 5. Relativ 10-årsöverlevnad över tid. Källa: NORDCAN (7).



## 4.4. Dödlighet

Dödligheten i bröstcancer/100 000 personer har minskat under senare decennier, se figur 2 och figur 6 (7).

Figur 6. Dödlighet/100 000 personer i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN (7).

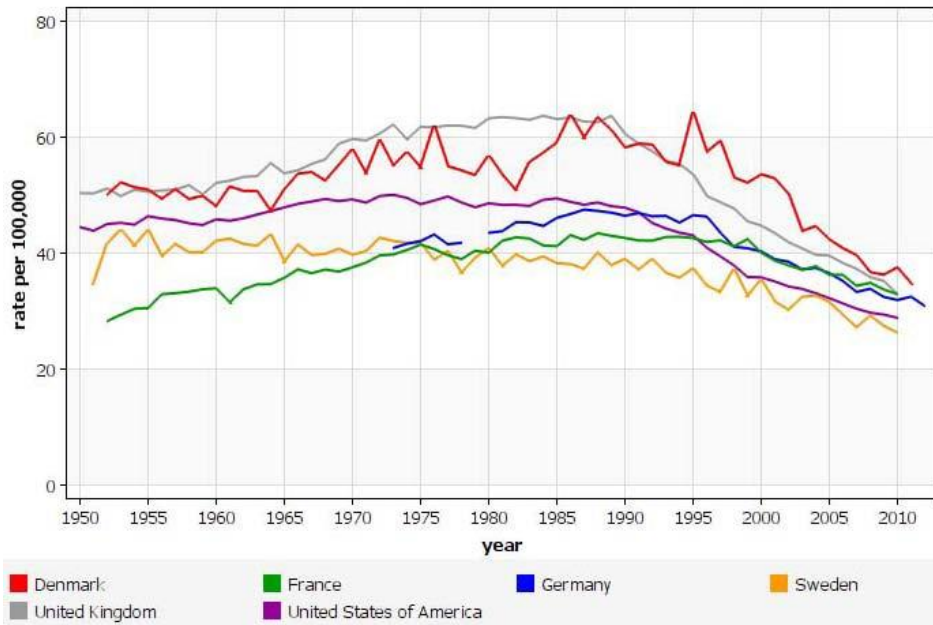




#### 4.4.1. Internationella skillnader i dödlighet

Bröstcancerdödligheten varierar betydligt mellan olika länder där Sverige har en relativt låg dödlighet sedan flera decennier, se figur 7. Figuren visar dödlighet i åldrarna 35–69 år, men mönstret är likartat då alla åldrar inkluderas.

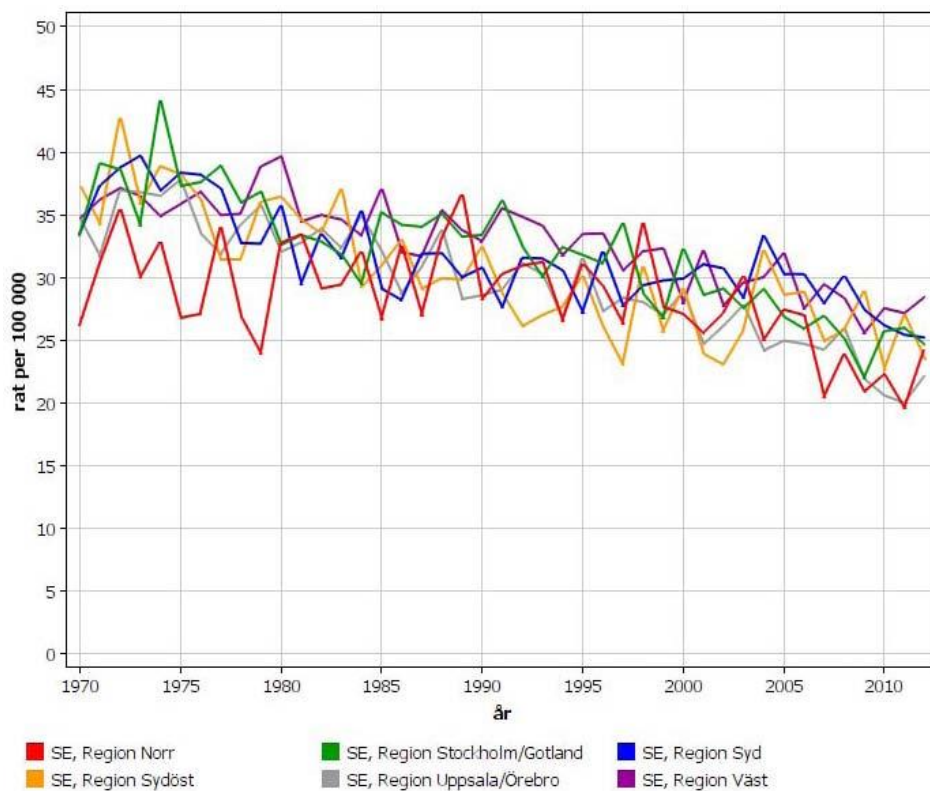
**Figur 7. Dödlighet/100 000 personer 35–69 år i olika länder. Åldersstandardiserat efter "The World Standard Population". Källa: WHO (8).**



#### 4.4.2. Nationella skillnader i dödlighet

I Sverige kan man inte se några betydande skillnader i dödlighet mellan olika områden. Figur 8 visar dödlighet i alla åldrar, men mönstret är likartat då analysen begränsas till åldrarna 35–69 år.

**Figur 8. Dödlighet/100 000 personer i olika sjukvårdsregioner över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN (7).**



#### 4.5. Kan vi lita på statistiken?

##### 4.5.1. Insjuknande

Sverige har sedan 1958 ett välfungerande cancerregister. Diagnostiserade fall ska anmälas av både behandlande läkare och av patolog. Detta gör registreringen mycket komplett och i en studie av alla vårdade på sjukhus med bröstcancer fanns 98,6 % med i cancerregistret (9). Viktigt är också att undersöka om data är korrekta. Under 2015 var 100 % av alla bröstcancerfall verifierade med cytologi eller histologi, vilket pekar på hög validitet (2).

Ett problem är att det i tidigare cancerstatistik inte framgår om det är en förstagångscancer eller ett återfall alternativt en ny tumör. Vidare är det endast under senare år som antal individer, och inte bara antal diagnoser, rapporterats. Återfall skall inte rapporteras enligt Cancerregistrets instruktioner (2), men definitionen av återfall, respektive en ny primärtumör, varierar. Detta försvårar tolkning av skillnader över tid och mellan olika områden.

En viktig fråga är om den betydande incidensökningen under de senaste decennierna är en ”verklig” ökning av sjukligheten eller om det bara återspeglar screening och förbättrad diagnostik. Incidensökningen är mest betydande i åldersgrupper som omfattas av screening (figur 3). Detta är dock förväntat eftersom screening ska leda till just tidigarelagd upptäckt av tumörer. Dessa skulle annars ha hittats senare då incidensen är ”naturligt” högre. En viktigare fråga är om screeningen hittar kliniskt oviktiga tumörer, så kallad överdiagnostik. I en nyligen gjord metaanalys uppskattades överdiagnostiken under en inbjuden kvinnas hela livstid till 11 % och överdiagnostiken under den tid kvinnan ingår i screeningprogrammet till 19 % (10). Det som talar för en ”verklig” ökning av insjuknandet är att ökningen började redan innan screeningen infördes samt att man har sett en ökning i länder där man infört screening relativt sent. Sammantaget pekar detta på att ökningen under de senaste decennierna är ”verklig” men att en del även beror på screening.

#### 4.5.2. Överlevnad

Överlevnad mätt som andelen av alla med sjukdomen som dör (case-fatality rate eller en kvot av dödligheten och incidensen) har förbättrats påtagligt under senare decennier. Detta är dock ett svårvärderat mått då en ökad diagnostik av små tumörer som troligen inte skulle ha gett symtom (överdiagnostik) ökar nämnaren (antal sjuka), och med oförändrad täljare (antal döda) får man en skenbart förbättrad överlevnad. På samma sätt kan en förbättrad 10-årsöverlevnad vara en effekt av att tumörerna hittas tidigt och att tiden till eventuell död automatiskt förlängs (så kallad lead time bias). Information om stadium vid diagnos är därför viktig då överlevnad utvärderas. Ett problem är att cancerregistret tidigare inte samlade in denna information. Detta sker dock sedan ett antal år och framtida jämförelser kommer därför att underlättas.

#### 4.5.3. Dödlighet

I Sverige registreras underliggande och bidragande dödsorsaker. I en studie rapporterade man att underliggande dödsorsak var korrekt hos 90 % av de som dött av en malignitet, och detta får anses vara bra (11). Man har tidigare befarat att validiteten gått ned på grund av en minskande obduktionsfrekvens men det har samtidigt föreslagits att detta kan ha kompenseras av förbättrad bildiagnostik.

Antalet döda i bröstcancer ska sättas i relation till antalet kvinnor och åldersfördelningen i populationen, och detta görs vanligen genom att redovisa ålderstandardiserad dödlighet (till exempel per 100 000 kvinnor). Dödlighet är ett tilltalande mått för att följa sjukdomsutvecklingen då det är oberoende av överdiagnostik eller ett ”lead time bias”. I teorin kan dödligheten från en sjukdom öka av en verklig incidensökning eller sämre överlevnad (till exempel på grund av ogynnsamma individfaktorer eller sen upptäckt i vissa grupper). Samtidigt skulle dödligheten kunna minska av bättre överlevnad på grund av tidig upptäckt (till exempel genom screening) eller förbättrad behandling.

Den minskning i dödlighet som setts för bröstcancer kan troligen förklaras både av screening och av förbättrad adjuvant behandling (12-14). Utifrån dödlighetstrender är det dock svårt att bestämma hur stor effekt till exempel screeningen haft; för detta fordras individbaserade analyser (15). Det som ytterligare försvårar tolkningen av trenden för bröstcancerdödlighet är att en verklig incidensökning samtidigt motverkar effekten av förbättrad överlevnad. Tolkningen av regionala skillnader i dödlighet försvåras ytterligare av att områdena är relativt små, trots att hela regioner analyseras, vilket gör att dödligheten kan svänga betydligt från år till år.



## 4.6. Definition

Tidigare ansågs bröstcancer uppkomma i bröstkörtelns gångar (ductal cancer), medan en mindre del ansågs utgå från körtellobuli (lobulär cancer). Man har dock till stor del övergivit denna modell och nu anses de flesta cancrar i bröstet i stället utgå från så kallade ”terminal duct lobular units” (TDLU) (16). Tumörer som utgår från annan vävnad, till exempel sarkom, definieras inte som bröstcancer. Bröstcancer finns i två former: invasiv och cancer in situ (CIS) där CIS respekterar basalmembranen i cellskiktet och anses inte ha förmåga att kunna invadera omgivande vävnad. CIS kan sedan vara ductal (DCIS) eller lobulär (LCIS) (17). Cancerregistret registrerar både invasiv cancer och CIS, och sedan ett par år rapporteras de separat (2). Vad gäller CIS vacklar språkbruket och en del behandlare föredrar att kalla CIS för ett förstadium till bröstcancer.

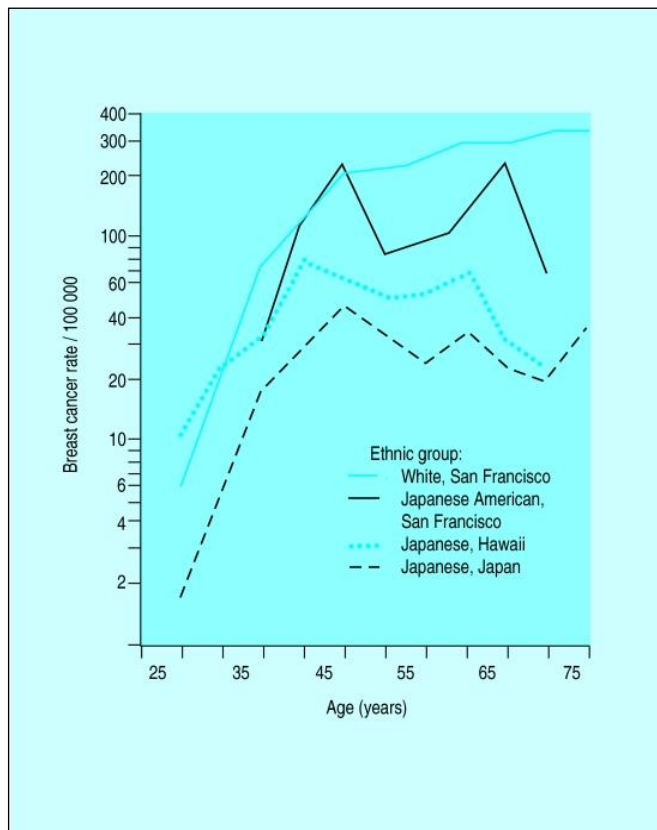
## 4.7. Naturalförlopp – patogenes

Bröstcancer är en multifaktoriell sjukdom där arv och miljöfaktorer såsom hormonnivåer och livsstil samverkar. En DNA-förändring kan uppkomma efter mutagen exponering (till exempel efter joniserande strålning), vara nedärvd eller spontan. Karcinogenesisen påverkas starkt av balansen mellan onkogener (uppreglerade vid cancer) och tumörsuppressorgener (inaktiverade vid cancer). Bröstcancerprogressionen och tillväxten stimuleras sedan av hormoner (främst steroidhormoner) och av olika tillväxtfaktorer (17).

Kvinnliga könshormon har en tydligt stimulerande effekt på bröstkörteln och störst är effekten då både östrogen- och progesteronnivåerna är höga (18). Detta är fallet sent i menscykeln eller vid hormonsubstitutionsbehandling med kombinationspreparat.

Mycket pekar på att livsstil och miljöfaktorer har stor betydelse för cancerutvecklingen. Man har sett hur japanska kvinnor som emigrerar till USA drabbas av en ökad sjuklighet och deras döttrar får en incidens liknande den hos amerikanska kvinnor (6), se figur 9. Detta talar för att miljöfaktorer har en avgörande roll för utvecklingen av bröstcancer.

**Figur 9. Insjuknande i bröstcancer bland kvinnor i Japan, japanska kvinnor på Hawaii och i USA samt amerikanska kvinnor i USA. Copyright 2000, British Medical Journal. Printed with permission (6).**



Förloppet efter en bröstcancerdiagnos varierar kraftigt och utgången är starkt kopplad till flera olika faktorer. Prognostiska faktorer förutsäger risken för återfall och förtida död. De starkaste prognostiska faktorerna är olika egenskaper relaterade till tumören, till exempel stadium vid diagnos. Dessa beskrivs utförligt nedan i [kapitel 9, Kategorisering av tumören](#). Till detta kommer så kallade prediktiva faktorer som avgör hur effektiv en specifik behandling kan förväntas vara. Ett exempel är hormonreceptorstatus där enbart receptorpositiva tumörer svarar på antiöstrogener behandling. Prediktiva faktorer presenteras också närmare i [kapitel 9](#).

Etablerade prognostiska och prediktiva faktorer är till största delen tumörrelaterade men man har allt mer försökt undersöka hur individrelaterade faktorer såsom reproduktiv historia och livsstil påverkar överlevnaden. Här är inte resultaten entydiga även om till exempel rökning, fysisk aktivitet, övervikt och viss typ av kost har föreslagits kunna påverka överlevnaden ([19](#), [20](#)).

## 4.8. Orsak

Strålning är den enda etablerade riskfaktorn som anses ge upphov till mutationer i bröstvävnad. Joniserande strålning ökar tydligt risken, men denna observation grundar sig på japanska kvinnor som exponerades kraftigt vid atombombsexplosionerna ([6](#), [21](#)). Strålbehandling vid Hodgkins lymfom har i flera studier visats öka risken och detta gäller också efter strålbehandling av barncancerpatienter där strålfältet inkluderat bröstkörtlarna ([22](#)). Mammografi har också föreslagits öka risken för bröstcancer men detta är mycket svårvärderat då de flesta studier baseras på

extrapoleringar från betydligt högre röntgenexponeringar (23). Modern mammografiteknik anses ge relativt låga stråldoser och risken för att utveckla bröstcancer kan betraktas som låg.

#### 4.8.1. Orsak – riskfaktorer

Riskfaktorer kan vara markörer för sjukdom (till exempel ursprungsland eller utbildningsnivå) men de påverkar inte cancerutvecklingen i sig själva. Trots detta är det meningsfullt att studera sådana markörer då de kan ge information om ännu inte identifierade biologiska mekanismer. Dessutom kan de identifiera högriskgrupper där ökad övervakning kan vara av nytta. Riskfaktorer kan också vara determinanter (till exempel ålder eller ålder vid menarche). Detta är faktorer där man antar en direkt påverkan på cancerutvecklingen men de kan inte (rimligen) ändras. Slutligen finns modifierbara riskfaktorer (till exempel hormonsubstitution och livsstil), vilka är viktiga för att förstå biologiska mekanismer och för att ge underlag till hälsorekommendationer.

#### 4.8.2. Socio-demografiska faktorer

Den starkaste riskfaktorn för bröstcancer är uppenbar – kvinnligt kön. En nästan lika uppenbar riskfaktor är ökad ålder. Vad gäller ålder såg man fram till 80-talet en ”klassisk” bild med en svag ökning fram till tiden för menopaus då det fanns en plåtå i insjuknandet perimenopausalt. Efter denna plåtå ökade sedan incidensen upp i de allra högsta åldrarna. Nu är mönstret delvis annorlunda med en puckel i incidensen för åldrarna 50–70 år, vilket troligen betingas av att det är just i dessa åldrar screening bedrivs. I dag har kvinnor i åldern 60–69 år den högsta incidensen (2).

En stark riskfaktor är ursprungsland där Europa och USA har den högsta incidensen följt av Asien och sist Afrika (6). Som diskuterats ovan påverkas risken snabbt vid migration och denna riskfaktor torde vara en markör för livsstil eller reproduktivt mönster.

En annan riskfaktor är hög socioekonomisk status och/eller lång utbildning (6). Man har uppfattat att detta skulle kunna vara en markör för andra riskfaktorer, till exempel sent barnafödande eller användning av hormonsubstitution (se nedan), men även efter justering för dessa kvarstår effekten. En ytterligare förklaring kan vara att högutbildade kvinnor deltar i screening i större utsträckning.

#### 4.8.3. Genetiska faktorer

Risken för bröstcancer ökar då det finns andra i släkten med sjukdomen och detta beskrivs utförligt i [kapitel 10](#). De identifierade bröstcancer generna *BRCA1* och *BRCA2* står för 2–5 % av alla sjukdomsfall (24). Dessa gener är högpenetranta och en metaanalys rapporterade att den kumulativa risken vid 70 års ålder för en *BRCA1*-mutation var 57 % (95 % CI 47–66 %) och för en *BRCA2*-mutation 49 % (40–57 %) (25).

Två ytterligare grupper av genetiska faktorer har identifierats. En grupp består av tämligen ovanliga genetiska riskfaktorer med intermediär penetrans, till exempel *CHEK2*, *PALB2* och *ATM*, och den andra gruppen består av så kallad single nucleotide polymorphisms (SNPs) som är relativt vanliga faktorer men med låg penetrans (26).

#### 4.8.4. Reproduktiva faktorer

Tidig menarche ökar risken för bröstcancer och på samma sätt ökar risken vid en sen menopaus (6, 21). En sen första graviditet ökar också risken (27). Kvinnor som inte fött barn eller fött få jämfört med många barn har en ökad risk, och för varje barnafödelse minskar risken med 7 % enligt en stor metaanalys (28). Amning har länge ansetts skydda mot bröstcancer och samma analys visade att risken minskar med 4 % för varje extra amningsår.

#### 4.8.5. Exogena och endogena hormoner

Höga endogena nivåer av östrogen ökar risken (29). Detta återspeglas också i den tydliga riskökning som ses vid användning av hormonsubstitution i klimakteriet (HRT) (30). Under 90-talet använde en stor del av alla perimenopausala kvinnor något hormonpreparat och man har i Sverige beräknat att drygt 18 % av alla bröstcancrar i åldern 50–64 år då betingades av HRT (31). Framför allt är det kombinationspreparaten, med både östrogen och gestagener, som ökar risken. Man har dock samtidigt observerat att kvinnor som tar HRT ofta får relativt godartade tumörer (30). Den ökade risken har lett till att man nu rekommenderar behandling under en begränsad period. Det är svårt att utifrån tidigare studier bedöma vad som är en säker behandlingsperiod, men en av de få stora randomiserade studier som gjorts, The Women's Health Initiative, avbröts efter en medeluppföljning på 5,6 år då risken i gruppen som fick kombinationsbehandling var tydligt förhöjd. Samma studie visade ingen förhöjd risk efter 4 års användning och man såg också att överrisken försvinner relativt snart efter avslutad behandling (32).

P-piller introducerades på 60-talet och de första preparaten innehöll höga doser av både östrogen och gestagener. I en stor metaanalys från mitten av 90-talet visades en liten men ökad risk för bröstcancer i samband med p-pillerintag. Denna risk försvann 10 år efter avslutad behandling (33). Nyare preparat som innehåller lägre doser och andra typer av östrogen och gestagener är mindre studerat och olika studier har gett olika resultat (34). Enbart gestagenbehandling i form av perorala preparat, stavar eller spiral är betydligt mindre studerat, men enstaka studier med data som rör kvinnor över 40 år har visat en viss riskökning i samband med behandlingen (35, 36).

#### 4.8.6. Livsstil – kropps-konstitution

Övervikt ökar klart risken för postmenopausal bröstcancer men paradoxalt ses i stället en något minskad risk för premenopausal bröstcancer. En hög födelsevikt har däremot kopplats till en ökad risk för premenopausal bröstcancer. Relativt långa kvinnor har också i många studier setts ha en ökad risk. Alkohol ökar klart risken medan fysisk aktivitet troligen skyddar mot bröstcancer (24).

#### 4.8.7. Mammografisk bröstdensitet

Hög mammografisk täthet gör att bröstet ser vitt ut på en mammografibild. Den mammografiskt täta, vita, delen består av körtelvävnad och bindväv. Mammografisk täthet kan mätas som den absoluta delen av bröstet som är tätt och anges i  $\text{cm}^2$  eller  $\text{cm}^3$ . Alternativt anges tätheten som vilken procent av bröstet som är tätt. Under en kvinnas liv ska normalt körtel- och bindväv fettomvandlas, en process som accelereras under den perimenopausala perioden av en kvinnas liv.

Den mammografiska tätheten bör tas i beaktande av två anledningar. Dels minskar en mammografiundersökningssensitivitet om bröstet är tätt, med andra ord, det är svårare för radiologen att identifiera en cancer (37). Dels har ett stort antal studier visat att mammografisk täthet är en stark riskfaktor för bröstcancer (38). Kvinnor med mycket täta bröst har, i jämförelse med kvinnor med mycket liten täthet, 4–5 gånger högre risk för att i framtiden drabbas av bröstcancer (39). Mammografisk täthet håller för närvarande på att studeras i modeller för risken att utveckla bröstcancer.

#### 4.8.8. Tidigare sjukdomar i bröstet

Både tidigare invasiv bröstcancer och ductal CIS ökar tydligt risken för senare bröstcancer. Detta gäller också för lobulär CIS (LCIS), och i en sammanställning uppskattades den efterföljande relativa risken till cirka 17 (21). LCIS kan dock närmast ses som en markör för ökad risk eftersom en efterföljande bröstcancer kan uppkomma på en helt annan lokal i bröstet och en eventuell invasiv cancer är ofta ductal och inte lobulär. Hyperplasi i epitelcellerna ökar också risken, speciellt vid atypisk ductal hyperplasi (ADH) där sammanställningen ovan uppskattade den relativa risken till drygt 5. Även vissa benigna tillstånd, till exempel skleroserande adenos, ger en viss riskökning men denna är tämligen måttlig (6).

#### 4.8.9. Möjliga riskfaktorer för bröstcancer

Kostens betydelse har diskuterats i många decennier. De kanske mest övertygande utvärderingarna av tillgänglig evidens görs av The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) (24), vilka med jämna mellanrum sammanställer all tillgänglig data. Tidiga studier fann på gruppnivå ett tydligt samband mellan ett högt fettintag i ett land och dödligheten i bröstcancer. Dessa resultat har inte kunnat reproduceras entydigt och WCRF/AICR anger i sin senaste uppdatering 2017 att evidensen för fett som en riskfaktor är ”limited – no conclusion” (24). Ett antal kostfaktorer anges som möjliga vad gäller en skyddande effekt (”limited – suggestive” som är en svagare grad efter ”convincing” och ”probable”). Detta gäller karotenoider, calcium och grönsaker som inte innehåller stärkelse (det senare bara i relation till östrogenreceptornegativ cancer). Andra faktorer som har studerats är intaget av bland annat kolhydrater, soja, kött, fisk, frukt, fiber, fytoöstrogener, olika vitaminer och olika former av fett. Sammantaget är evidensen för ett samband mellan dessa kostfaktorer och bröstcancer svag: ”limited – no conclusion” (ibid.).

Det finns flera alternativa mått relaterade till kroppsbyggnad. Bröststorlek är en möjlig riskfaktor där enstaka studier har påvisat en ökad risk bland postmenopausala kvinnor som har relativt stora bröst, men många analyser har inte funnit något samband (40). Ett betydande metodologiskt problem i dessa studier är dock svårigheten att uppskatta bröststorlek och att bröststorleken samvarierar med andra riskfaktorer såsom till exempel BMI (body mass index). En intressant faktor är diabetes där man i två metaanalyser har sett en ökad risk för bröstcancer med en relativ risk på 1,14 (41) respektive 1,20 (42). Viktökning i vuxenålder samt bukfetma anges av WCRF/AICR vara en ”trolig” riskfaktor för postmenopausal, men inte premenopausal, bröstcancer. Hög födelsevikt anses samtidigt vara en trolig riskfaktor för premenopausal bröstcancer medan inget samband ses för postmenopausal bröstcancer (24).

Även den intrauterina miljöns betydelse har studerats och enstaka studier har visat att detta skulle kunna påverka senare bröstcancer (43). Antalet studier inom detta område är dock fortfarande begränsat.



Det har föreslagits att nattarbete skulle kunna öka risken för bröstcancer. En nyligen genomförd metaanalys fann att för varje ytterligare 5-årsperiod med återkommande nattarbete ökade bröstcancerrisken med 1,03 (95 % CI 1,01–1,05) (44). Risken var mindre då analysen begränsades till de tre inkluderade kohortstudierna 1,02 (95 % CI 1,00–1,04).

Vitamin D är en möjlig skyddande faktor och en relaterad faktor är parathyroideasjukdomar, men analyser av kostintag, nivåer i blodet och registerstudier har inte varit entydiga (45). På samma sätt har man i ett stort antal fallserier och fall-kontrollstudier undersökt om det finns ett samband mellan thyroideasjukdom och thyroideahormon och bröstcancer men resultaten har inte varit entydiga (46). Här saknas dock till stor del prospektiva analyser med data på hormonnivåer, andra exponeringar och behandling.

#### 4.8.10. Mindre troliga och omtvistade riskfaktorer

Rökning är en omtvistad möjlig orsak till bröstcancer. International Agency for Cancer Research (IARC) slog 2004 fast att rökning inte var en trolig orsak till bröstcancer. Detta var också slutsatsen som The US Surgeon General drog samma år (47). En kanadensisk expertpanel konstaterade dock 2009 att evidensen är förenlig med att det finns ett kausalsamband mellan rökning och bröstcancer (48). Sedan dess har flera studier publicerats och i IARC:s senaste expertutlåtande konstaterar man att rökning kan vara en orsak till bröstcancer (47). Sammantaget skiftar slutsatserna mellan olika (mycket kompetenta) grupper. Om något torde risken förenad med rökning vara tämligen liten.

Abort och missfall diskuterades tidigare mycket som potentiella riskfaktorer och ibland även som faktorer med en möjlig skyddande effekt. Sammantaget finns inget starkt stöd för någon påverkan på bröstcancerrisken (49). Elektromagnetiska fält har diskuterats som en möjlig riskfaktor sedan 70-talet. En nyligen gjord metaanalys fann en liten risk (RR 1,07, 95 % CI 1,02–1,13) men detta har inte rapporterats av tidigare metaanalyser (50). Betydande problem kvarstår också vad gäller missklassificering av exponering, selektion och confounding i dessa studier.

Det finns en allmänt spridd uppfattning att ”stress” skulle kunna leda till bröstcancer. Ett problem i studier som undersöker detta är att definitionen av stress varierar. Ett annat problem är risken för ett så kallat recall-bias i fall-kontroll studier, det vill säga att de som insjuknat ”minns” annorlunda än de som är friska. Tidigare metaanalyser har kommit fram till olika slutsatser, men de innehöll många fall-kontrollstudier och definitionerna av stress varierade (51, 52). Duijts et al (53) fann i sin review dessutom tecken till ett så kallat publikations-bias, det vill säga att bara studier med ”positiva” fynd hade publicerats. En nyligen publicerad stor prospektiv studie av mer än 100 000 kvinnor, som mätte stress på flera olika sätt, kunde inte visa något tydligt samband mellan stress och bröstcancer (54).

## KAPITEL 5

# Primär prevention

## Sammanfattning

- Regelbunden fysisk aktivitet minskar risken att utveckla bröstcancer (+++).
- Övervikt ökar risken för postmenopausal bröstcancer (+++).
- SERM till kvinnor med normal till hög risk att utveckla bröstcancer minskar risken med cirka 40 % (+++).
- Anastrozole reducerar risken att utveckla bröstcancer med 53 % till en högriskpopulation av postmenopausal patienter (+++).
- HRT för övergångsbesvär, med en kombination av östrogen och progesteron, ökar risken att utveckla bröstcancer med drygt 20 % (+++).

## Rekommendationer

- Regelbunden fysisk aktivitet (B).
- Postmenopausal kvinnor rekommenderas att eftersträva normalvikt (A).
- För kvinnor med hög risk att insjukna i bröstcancer kan man diskutera primär prevention med SERM. Dock måste man beakta risken för trombembolisk sjukdom och frakturer (A).
- Om individen har anamnesrisk för trombembolisk sjukdom är anastrozole ett bättre alternativ, där man i så fall måste beakta risken för reducerad benmineralhalt, denna kan dock moduleras i positiv riktning med bisfosfonatbehandling (B).
- Om HRT sätts in för övergångsbesvär ska behandlingen tidsbegränsas beroende på den tydligt ökade bröstcancer risken med kombinationen östrogen-gestagen (A).

## 5.1. Primär prevention

Med primärprevention avses möjligheten att förebygga en sjukdom innan den uppstår. Många kända riskfaktorer kan inte påverkas i preventivt syfte (till exempel ålder, ålder vid menarche, etnicitet och socioekonomiska faktorer). Det är inte heller realistiskt att påverka reproduktiva faktorer såsom antal barn och ålder vid första barnets födelse i preventivt syfte. Mellan 2005 och 2015 ökade antalet insjuknade i bröstcancer globalt från cirka 1,6 miljoner till 2,4 miljoner (1). Förutom förändringar i folkmängd och ålderstruktur är förändringar i levnadsmönster, paritetsmönster och socioekonomisk status sannolikt det viktigaste för denna ökning.

Amning ger något minskad risk för bröstcancer, och amning rekommenderas även av andra skäl. Fysisk aktivitet och viktkontroll minskar också risken och detta rekommenderas redan för att förebygga diabetes, cancer generellt och kardiovaskulär sjukdom. Det finns i nuläget inget stöd för generella kostrekommendationer avsedda att minska risken för bröstcancer. Alkohol är dock ett undantag där ett minskat intag skulle kunna vara en fördel ur bröstcancersynpunkt (55).

I en metaanalys med fler än 80 000 kvinnor med normal till ökad risk för att utveckla bröstcancer har man sett en tydlig statistiskt signifikant riskminskning på 38 % (kumulativ incidens i kontrollgruppen 6,3 % i kontrollgruppen och 4,2 % i behandlingsgruppen efter 10 år) när selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM) använts i preventivt syfte. Man såg å andra sidan samtidigt en statistiskt signifikant ökad risk på 73 % (375 respektive 215 individer) för att utveckla trombeembolisk sjukdom, en 56 % ökad risk för endometriecancer (105 vs 63 individer) och 34 % minskad risk för kotfrakturer (494 vs 798 individer) (56).

Aromatashämmaren anastrozol har också använts i en preventionsstudie för kvinnor 40–70 år (IBIS II); placebokontrollerad studie med 3864 randomiserade individer. Efter 5 års mediauppföljning hade 40 individer (2 %) i anastrozolearmen utvecklat bröstcancer (invasiv och in situ cancer), i placeboarmen 85 individer (4 %) (HR 0,47; 95 % CI 0,32– 0,68,  $p < 0,0001$ ) (57). 1410 individer av 3864 IBIS II accepterade deltagande i ”bensubstudien”; anastrozole ± risedronat, bisfosfonattillägget resulterade i reducerad benmineralförlust jämfört med enbart anastrozol efter 3 års medianuppföljning (58). I en av IBIS II kohorterna randomiserades 2980 med en cancer in situ diagnos mellan tamoxifen och anastrozol; efter 7 års medianuppföljning hade man noterat 144 bröstcancerhändelser, 67 i anastrozolearmen och 77 i tamoxifenarmen (59) (hazardratio 0,89; 95 % CI 0,64–1,23), alltså ingen kliniskt och statistiskt signifikant skillnad, var god [se avsnitt 10.3.9](#).

En påverkbar riskfaktor är hormonersättning för övergångsbesvär (hormon replacement therapy, HRT). Om sådan behandling sätts in bör det vara under en begränsad period. Hos postmenopausala kvinnor har man konstaterat att en kombination av östrogen och medroxiprogesteron resulterade i en riskökning med 24 % för att utveckla invasiv bröstcancer (60). I en studie från samma grupp såg man däremot ingen riskökning av ren östrogensubstitution hos hysterektomerade postmenopausala kvinnor (61).

Man har i tre randomiserade undersökningar gett HRT till sjukdomsfria kvinnor med en tidigare bröstcancer.

Man såg i dessa tre studier en

- a. upp till 2,4 gånger ökad risk att få bröstcanceråterfall
- b. en 40 % ökad risk och
- c. en 30 % ökad risk att få återfall (62-64).

Den sistnämnda studiens resultat var inte statistiskt signifikant och man kan notera att denna studie var den enda där man specificerat vilka preparat som skulle användas. Dessutom var tillförseln av gestagen annorlunda och relativt sett fler kvinnor hade en samtidigt pågående tamoxifenbehandling (64).

## KAPITEL 6

# Screening

**Rekommendationer**

I Sverige rekommenderar Socialstyrelsen populationsbaserad mammografiscreening för åldrarna 40–74 år (A).

## 6.1. Mammografiscreening

Socialstyrelsen rekommenderar att alla kvinnor i åldern 40–74 år erbjuds screening för bröstcancer med mammografi (<http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/brustcancer-screeningmedmamog>). Alla landsting i Sverige följer denna rekommendation. I randomiserade studier har mammografisk hälsokontroll visats minska dödligheten i bröstcancer i de screenade åldersgrupperna. Minskningen av dödlighet är i storleksordningen 20–25 % (65) i hela populationen, och ännu högre bland dem som har deltagit i screeningen (++++) (14, 66, 67). Effekten av screening har dock ifrågasatts och det finns även en diskussion om att screeningen leder till överdiagnostik (65, 68, 69).

Tack vare effektivare adjuvant behandling kunde man tänka sig att minskningen av dödlighet är lägre i dag än när de första screeningstudierna gjordes (13). Detta motsägs dock av nyligen publicerade studier som snarare visar att minskningen av dödlighet ökar med tiden (14, 15, 67, 70-72), men detta är svårt att analysera eftersom patienterna samtidigt erhåller mer och effektivare adjuvanta behandlingar. I dag finns det således inget som övertygande motsäger en minskad dödlighet genom mammografisk hälsokontroll, varför rekommendationen från Socialstyrelsen står fast.

Det vetenskapliga underlaget är inte entydigt när det gäller vilket tidsintervall som är det optimala mellan undersökningarna. Vedertagna tolkningar av de studier som gjorts kombinerat med beprövad erfarenhet har gett intervallet 18–24 månader. Många landsting erbjuder tätare undersökningar (var 18:e månad) till kvinnor i det yngre åldersintervallet. Detta eftersom yngre kvinnor vanligtvis har tätare bröst där det kan vara svårare att upptäcka förändringar och dessutom ofta har en mer snabbväxande cancerform.

Utredningen av patologiska fynd vid screeningmammografi ställer särskilda krav. Många av de förändringar som detekteras är icke-palpabla och kräver punktion med ultraljudsvägledning eller stereotaxi.

## 6.2. Alternativa metoder

Det finns inte någon evidens för alternativa metoder för screening. Två stora studier som analyserat självundersökning som screening har inte kunnat visa någon minskning av dödligheten ([73-75](#)). Ultraljud har för låg sensitivitet och specificitet samt är för tidskrävande. Magnetisk resonanstomografi (MR) har hög sensitivitet men är mycket tidskrävande och kräver injektion av kontrastmedel eftersom det är en dynamisk undersökning, och den är mycket dyrare än en mammografiundersökning. MR kan dock vara av värde för selekterade grupper, till exempel kvinnor med *BRC A1*- eller *BRC A2*-mutation, något som det nya programmet för uppföljning av kvinnor med ärftlighet förordar.

Tomosyntes har studerats i prospektiva undersökningar och man har visat högre detektionsfrekvens av bröstcancrar med tomosyntes jämfört med konventionell mammografiscreening. Ingen studie har dock ännu visat att man minskar bröstcancerdödligheten. Stråldosen för tomosyntes är jämförbar med konventionell mammografi men granskningstiden är dock avsevärt längre än för konventionell mammografi. Sammantaget kan tomografi inte i nuläget rekommenderas som screeningmetod. Som tillägg i den diagnostiska arsenalen har många redan provat och anammat metoden ([76-81](#)).

## KAPITEL 7

# Symtom och tidig utredning

## 7.1. Symtom och kliniska fynd

### 7.1.1. Symtom

Det vanligaste symtomet vid bröstcancer är att patienten känner en knöl i bröstet. Ett annat vanligt symtom är nytillkommen smärta eller andra obehag från bröstet. Även om någon knöl inte kan kännas bör indikationen för mammografi eller ultraljudsundersökning vara generös.

Vätskning från bröstvärtan är ett annat vanligt symtom som föranleder att kvinnor söker konsultation. Om vätskningen är blodtillblandad eller om det gäller en ensidig serös vätskning bör utredning ske. Ojämnheter såsom apelsinliknande hud (’peau d’orange’) samt hudrodnad kan också vara symtom på bröstcancer.

## 7.2. Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid välgrundad misstanke om bröstcancer ska patienten, utifrån de lokala rutinerna, remitteras till utredning enligt det standardiserade vårdförloppet. För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke, se

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/vardforlopp-brostdancer/gallande-vardforlopp/>

I sällsynta fall kan smärta förekomma vid bröstcancer, men smärta och ömhet är oftast associerat med ofarliga knölar, hormonella förändringar i bröstet eller med ömhet i bröstmuskulaturen. Dessa patienter ska också remitteras för en radiologisk bröstdiagnostisk utredning, men inte inom standardiserat vårdförlopp.

## 7.3. Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Även när kriterierna för välgrundad misstanke inte är uppfyllda kan bröstcancer misstänkas. Patienten ska då remitteras till utredning enligt ordinarie remissrutiner.

## KAPITEL 8

# Diagnostik

### Sammanfattning

- Ungefär hälften av alla bröstcancrar i Sverige upptäcks i dag inom mammografihälsokontrollen (screening). Övriga upptäcks antingen av patienten själv som en knöl i bröstet eller i andra fall då mammografi eller annan röntgen utförs utanför screeningprogrammet.
- Diagnostiken av bröstförändringar bygger på så kallad trippeldiagnostik, vilket innebär klinisk undersökning, bilddiagnostik samt cytologi eller vävnadsbiopsi (A).
- Generellt kan man säga att om någon av de tre undersökningarna inger malignitetsmisstanke på cancer ska fallet diskuteras på en multidisciplinär konferens för fortsatt åtgärd (A).
- Trippeldiagnostiken ska minimera risken för att man missar en cancerdiagnos men den ska också göra att man undviker onödiga operationer av godartade förändringar.

## 8.1. Diagnostik av bröstcancer

Alla nytillkomna knölar ska undersökas med trippeldiagnostik. Det innebär:

- a. klinisk undersökning
- b. bilddiagnostik
- c. cytologi och/eller vävnadsbiopsi

### 8.1.1. Klinisk undersökning

I den kliniska undersökningen ska det ingå en anamnes som tar upp ärftlighet, menstruationsstatus, tidigare bröstoperationer, eventuell endokrin behandling och tidigare besvär samt de aktuella symtomens typ, längd och variation över tid.

Den fysikaliska undersökningen ska omfatta såväl palpation av bröst och regionala lymfkörtelstationer som inspektion av bröst och överliggande hud. Palpationsfynd ska beskrivas i termer av konsistens, läge och storlek, helst i millimeter.



## 8.1.2. Bilddiagnostik

### 8.1.2.1. Klinisk mammografi

Mammografi är förstahandsvalet vid utredning av kliniska fynd i bröstet. Klinisk mammografi kallas också den mammografiundersökning som kvinnor blir kallade till om man har funnit något på mammografihälsokontrollen. Det finns inga absoluta kontraindikationer för mammografiundersökning, men om kvinnan är gravid, ammar eller är under 30 år kan ultraljudsundersökning i stället vara ett förstahandsval. I Sverige används ett femgradigt kodsysteem sedan mer än 30 år tillbaka:

1. Normalt fynd.
2. Benigt fynd.
3. Ospecifikt fynd där malignitet inte kan uteslutas.
4. Malignitetsmisstänkt fynd.
5. Malignt fynd.

Den kliniska mammografiundersökningens sensitivitet uppgår till cirka 85–90 procent, vilket innebär att det trots en helt normal mammografiundersökning kan finnas en cancer i bröstet. Diffust växande cancrar, framför allt lobulära, kan vara svåra att diagnostisera mammografiskt. Bedömningen försvåras också i bröst med tät körtelvävnad.

Inför riskreducerande kirurgi, det vill säga profylaktisk mastektomi, ska adekvat bilddiagnostik utföras inom tre månader före operationen. För yngre kvinnor och kvinnor med hög mammografisk densitet bör man överväga MR, i analogi med bilddiagnostiken vid uppföljning av kvinnor med ärftlighet för bröstcancer. Övriga patienter bör undersökas med mammografi.

### 8.1.2.2. Ultraljud

Ultraljud bör vara förstahandsmetod för kvinnor som är under 30 år, gravida eller ammande. Ultraljud används också ofta som komplement till klinisk mammografi.

Kvaliteten och tekniken på ultraljudundersökningar har förbättrats mycket under de senaste 10 åren och det är allmänt känt att kvaliteten på en ultraljudsundersökning i hög grad avgörs av den undersökande läkarens skicklighet. Det finns i dag möjlighet att använda kontrastmedel samt elastografi, där framför allt den senare tekniken kan vara av värde för totalbedömningen av oklara fall.

Vid icke-palpabla ultraljudsfynd bör finnålspunktion och/eller vävnadsbiopsier genomföras med hjälp av ultraljudsstyrning. Vid en misstänkt eller konstaterad malignitet i ett bröst bör axillerna undersökas med ultraljud, och eventuella avvikande fynd bör punkteras för en cytologisk diagnos.

### 8.1.2.3. Magnetisk resonanstomografi (MR)

MR kan vara av värde för kvinnor med oklara fynd och täta bröst. Särskilt yngre kvinnor har en tätare körtelvävnad och därför har MR kommit att bli värdefullt vid kontroller av unga kvinnor med en ärftlig överrisk för bröstcancer. MR har hög sensitivitet och något lägre specificitet, men specificiteten är mycket en fråga om erfarenhet (82). Låg specificitet leder ibland till omfattande utredning av oklara fynd, och till och med onödiga diagnostiska ingrepp. När det gäller MR-undersökningar i den preoperativa utredningen av patienten har en brittisk randomiserad studie inte visat någon skillnad mellan frekvensen av reoperationer eller återfall vid MR jämfört med standardutredning (83).



#### 8.1.2.4. Galaktografi

Vid serös eller blodig sekretion från bröstvärtan bör man göra en galaktografiundersökning. Kontrast injiceras då i den mjölkgång från vilken sekretionen kommer, varvid man kan upptäcka vidgade mjölkgångar, papillom och intraduktala förändringar såsom epitelproliferationer. Proov för cytologisk diagnostik av sekretvätska kan tas, men sensitiviteten för tumördiagnostik är låg. MR kan övervägas om cytologin är avvikande.

#### 8.1.2.5. Preoperativ indikering och preparatröntgen

Icke-palpabla förändringar indikeras i dag med hjälp av ultraljud eller stereotaktisk teknik inför en operation. De vanligast förekommande metoderna för indikering är med ståltråd eller genom injektion av en kolsuspension. Indikeringen hjälper kirurgen att ta bort ett adekvat område ur bröstet, och man använder den ena av metoderna – inte båda tillsammans.

Klinisk erfarenhet från olika sjukhus i Sverige visar att det finns fördelar med både ståltråd och kolsuspension. Kolsuspension används i lite mindre omfattning än ståltråden, men båda metoderna leder till önskat resultat.

Det finns flera fördelar med kolsuspension: Indikeringen av en icke-palpabel förändring kan göras samtidigt som man tar cell- och vävnadsprover, kirurgin kan planeras utan ett besök på röntgenavdelningen på operationsdagen för att få en ståltråd insatt, och kolmarkeringen följer förändringen ända fram till mikroskopisk nivå, vilket är av värde för att verifiera att rätt förändring är uttagen. Dessutom kan kolsuspension användas för markering av en tumör eller en tumörs gränser inför en neoadjuvant systembehandling, vilket kan underlätta vid en eventuell bröstbevarande operation. En nackdel med kolsuspension är att det blå bläcket som injiceras för detektion av sentinel node ofta stör indikeringen vid mer centralt belägna tumörer.

Många kirurger föredrar ståltrådsindikering då de upplever att kirurgin blir mer precis eftersom man kan följa tråden från periferin mot bröstets centrum.

Det bortopererade preparatet ska röntgas under operationen för att bekräfta att förändringen är uttagen. Röntgenläkaren ska också markera dessa förändringar vid preparatröntgen för att underlätta patologens utskärning av preparatet. Även ett formalinfixerat preparat och paraffinklossar kan röntgenundersökas om behov finns, till exempel i de fall där det mikroskopiska fyndet och bildiagnostiken visar olika resultat.

#### 8.1.2.6. Utvecklingslinjer för bildiagnostik

”Functional imaging” kommer rimligtvis att få en ökad betydelse för diagnostik av primär bröstcancer och utredning av metastatisk sjukdom, och troligen i ännu högre grad för analys av behandlingseffekter även vid utvecklingen av ”targeted drugs”.

Det är viktigt att korrelera olika röntgenfynd med histopatologiska fynd, och det är också viktigt att nya teknikers sensitivitet och specificitet blir definierade. Innan nya metoder kan införas måste effekten av dem vara känd. Minskar de till exempel risken för återfall? Förbättrar de den bröstcancerspecifika överlevnaden? Minskar de behovet av reoperation?

MR kommer troligen att användas allt mer i framtiden, även om det förutom vid screening av yngre högriskpatienter och vid speciella frågeställningar ännu är oklart när undersökningen är indicerad. Utveckling av flera andra intressanta metoder pågår också, till exempel tomosyntes, spektralmammografi och kontrastförstärkt ultraljud.

PET (positron emission tomografi) har testats som alternativ till lymfkörtelutrymning som en staging-metod vid bröstcancer. PET:s sensitivitet kan inte mäta sig med sentinel node-biopsins (84), men det kan vara användbart för att följa behandlingseffekterna vid cytostatikabehandling (85, 86).

### 8.1.3. Cytologi och vävnadsbiopsi

Ett kvalitetsmål är att 90 procent av all bröstcancer ska vara diagnostiserad före operation. Om det finns ett entydigt kliniskt och bilddiagnostiskt fynd och patienten primärt ska opereras räcker finnålspunktion (FNA – fine needle aspiration) i allmänhet som preoperativt vävnadsprov. FNA har en mycket hög specificitet och även en hög sensitivitet (86), och har länge varit standard i utredning av bröstcancer i Sverige.

Man använder samma kodsystäm för cytologi (C) och vävnadsbiopsi (B) som radiologerna använder. Bokstaven C respektive B kombineras med den kod som beskriver fyndet:

1. Normalt fynd
2. Benigt fynd
3. Utredningsfall
4. Malignitetsmisstänkt fynd
5. Malignt fynd

I många fall behöver dock diagnostiken drivas vidare med en vävnadsbiopsi (mellan- eller grov nål). Det är i princip omöjligt att med cytologi avgöra om en bröstcancer är invasiv eller så kallad in situ, och då har biopsi fördelen att man med hjälp av den oftast kan avgöra invasivitet och att man också kan göra en bra bestämning av hormonreceptorstatus och HER2-status (human epidermal growth factor receptor 2) (87). Man kan också få ett mått på tumörens celledelningshastighet med proliferationsmarkör Ki67.

I undantagsfall kan man göra en receptorbestämning på ett finnålspunktat men metoden är inte helt kvalitetssäkrad och bör därför endast användas då biopsi inte är möjlig av tekniska skäl. Icke-palpabla förändringar punkteras eller biopseras ultraljudsstyrt eller med stereotaktisk punktion, om förändringen inte syns vid ultraljudsundersökning.

Om neoadjuvant behandling planeras ska en vävnadsbiopsi göras för att fastställa invasivitet och för att bestämma tumörkaraktäristika. Svaret kan påverka valet av behandling men det kan också vara det enda tillfället att göra dessa analyser om tumören helt försvinner innan en eventuell operation. Även lymfkörtelstatus bör undersökas innan en neoadjuvant behandling inleds, eftersom behandlingen kan utplåna tumörinfiltrat i lymfkörtlarna. Annars riskerar man att göra en felaktig klassificering av tumören.

Vid kliniskt eller radiologiskt metastasmisstänkta lymfkörtlar bör en av dessa finnålspunkteras. Detta kan ofta göras med hjälp av ultraljud. Det pågår en nationell studie där man utför en sentinel node-biopsi innan den neoadjuvanta behandlingen påbörjas, för att undersöka lymfkörtelstatus i de fall där man inte har kunnat påvisa metastasering med ultraljud eller klinisk undersökning.

Utredningen av mammografiskt misstänkt malign mikrokalk kan vara svår. För att undvika onödiga kirurgiska diagnostiska biopsier måste man förvissa sig om representativa vävnadsbiopsier. Ett sätt att bekräfta representativiteten av biopsierna är att göra en radiologisk undersökning för att se att provet verkligen innehåller förkalkningar. Ett annat sätt är att ta stereotaktiska röntgenbilder där man kan visa att nålspetsen är inom kalkområdet. Det som ska bekräftas är att proverna är tagna från området med förkalkningarna. Det handlar inte om att de kommer från just den mjölkgång där det finns kalk med eller utan tumörceller, eftersom det kan finnas tumörceller i angränsande icke-förkalkade mjölkgångar (88). Det händer att patologen inte kan verifiera kalk i de histopatologiska snitten och då är en total nedsnittning av biopsin ett krav, speciellt om det fanns förkalkningar i biopsierna.

Ytterligare ett sätt att underlätta diagnostiken är med så kallad vakuumbiopsi. Man använder grövre nålar, upp till 8 gauge, som kan roteras för flera prover utan att man behöver sticka flera gånger. Dessa prover ger en vävnadskolv som är cirka 4 mm i diameter.

Vid utredning av misstänkta metastaser ska man alltid eftersträva att histologiskt verifiera metastasen. Radiologiska förändringar som misstänks vara metastaser kan i stället vara benigna, och metastaser kan ha en annorlunda tumörbiologi än primärtumören. Det har till exempel visat sig att det finns en diskordans avseende hormonreceptorstatus i upp till 30 procent av fallen och avseende HER2-status i 5–10 % av fallen. Detta leder till att behandlingsstrategin ändras i vart sjätte fall (89-94). Vid förekomst av metastaser kan man göra en receptorbestämning och in situ-hybridisering av HER2 på cytologiskt material om det inte går att få en vävnadsbiopsi.

## 8.2. Diagnosbesked

### Rekommendation

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör kontaktsjuksköterska närvara och om patienten så önskar även närstående.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro (95, 96).

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.



- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, till exempel vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

## KAPITEL 9

# Kategorisering av tumören

## Sammanfattning

Prognostiska och behandlingsprediktiva faktorer:

Tumörstorlek (++++), lymfkörtelstatus (++++), fjärrmetastaser (++++), histologisk grad (+++), ålder (++++), östrogenreceptor (ER) (++++), progesteronreceptor (PgR) (++++), HER2 (++++) och proliferationsmarkör (Ki67) (+++).

Vid spridd sjukdom ska valet av behandling baseras på prov från återfallet (+++).

Biomarköruttrycket kan kombineras i följande subgrupper; immunohistokemi ger nedanstående och accepterade approximationer av de initialt genexpressiondefinierade subgrupperna:

- Luminal A-lik
- Luminal B-lik (HER2-negativ)
- Luminal B-lik (HER2-positiv)
- HER2-positiv
- Trippelnegativ

## Rekommendationer

Tumörstorlek, lymfkörtelstatus, förekomst av fjärrmetastaser och andra histopatologiska parametrar ska fastställas enligt KVASt-dokument (Bilaga 1). I detta dokument beskrivs också hur analys och bedömning av ER, PgR, HER2 och Ki67 ska utföras.

## 9.1. Patologins roll i den diagnostiska processen

Diagnos av bröstcancer baseras på klinisk undersökning, bildiagnostik samt vävnadsprovtagning (så kallad trippeldiagnostik). Vävnadsprov för patologisk undersökning görs idag genom finnålspunktion eller kolvbiopsi. Vid finnålspunktion erhålles finfördelat material som stryks ut på glas och kan undersökas i mikroskop (cytologi). Vid kolvbiopsi erhålls en vävnadskolv som efter paraffinbäddning och snittning undersöks i mikroskop (histopatologi). Tumörceller och tumör-DNA frisätts också till blod vilket möjliggör analys av tumörvävnad även i blodprov ”liquid biopsy” (som del i molekylär patologi). Studier pågår men ännu finns inte underlag för analys av blodprov i klinisk rutin. Patologen ansvarar för att den morfologiska diagnostiken är korrekt och att material omhändertas på ett korrekt sätt för detta och att överenskomna marköranalyser genomförs på ett kvalitetskontrollerat och validerat sätt, eftersom denna del av bröstcancerprocessen är kritiskt viktig för prognosbestämning och val av behandlingar.

Påvisande av invasion är av central betydelse för den kliniska handläggningen. Bröstcancer startar i gångepitelet som cancer in situ. Fortsatt cancerutveckling kan leda till genombrott av körtelgångarnas yttre cellskikt (myoepitel), invasion av kringliggande stroma och lymfkärl, metastasering och död. Cancerdiagnos kan ställas med cytologisk undersökning, men för att påvisa invasion krävs histopatologisk undersökning av snittad vävnad.

Tumörens histologiska typ (duktal/NST, lobulär, mucinös etc, [se avsnitt 9.4 Klassificering av tumören](#)) har i sig inte avgörande betydelse för val av behandling. Påvisande av lobulärt växtmönster utgör ett observandum då tumör med detta växtsätt är svårare att påvisa palpatoriskt och bilddiagnostiskt varför tumörutbredning preoperativt kan underskattas. Några ovanliga varianter av solid papillär cancer, utan histopatologiskt påvisad konventionell invasion, rekommenderas betraktas och handläggas som cancer in situ ([16](#)).

Vid histologisk undersökning bedöms histopatologisk grad Nottingham Histologic Grad (NHG) och prognostiska och prediktiva biomarkörer, [se avsnitt 9.4 Klassificering av tumören](#).

De kliniska, bilddiagnostiska och patologiska fynden diskuteras vid preoperativ multidisciplinär konferens och ligger till grund för fortsatt handläggning såsom eventuell neoadjuvant (preoperativ systemisk) behandling, typ av bröstringrepp och eventuellt axillingrepp ([97](#)).

Operation utförs herefter i form av diagnostisk excision, sektorresektat eller mastektomi. Vid histopatologisk undersökning av operationspreparatet fastställs tumörtyp, tumörutbredning och marginaler till resektionsytor (radikalitet). Analys av biomarkörer kan göras även på operationspreparatet. Kompletta svarsutformningar för olika preparattyper beskrivs i bilaga 1 Kvalitetsdokument för patologi. Resultatet av den patologiska undersökningen presenteras vid postoperativ multidisciplinär konferens och ger underlag för ställningstagande till strålbehandling, adjuvant systemisk behandling och ytterligare kirurgi ([97](#)).

## 9.2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

### 9.2.1. Cytologimaterial och biopsier

#### 9.2.1.1. Cytologimaterial

Finnålsaspiration, imprint eller sekret omhändertas enligt lokala rutiner.

#### 9.2.1.2. Biopsier

Kolvbiopsier (grovnål, mellannål), vakuumbiopsier (mammothom) och små excisionsbiopsier läggs direkt i 4 % buffrad formaldehydlösning. Biopsier från lesion med mikrokalk kan med fördel röntgenundersökas.

### 9.2.2. Vävnadsresektat

För alla större vävnadspreparat (största tjocklek mer än 2 cm) krävs färsk hantering med insnittning för att säkerställa fixering av hela preparatet inom ett dygn. Adekvat fixering är helt avgörande för histopatologisk diagnostik, tumörgradering och korrekt analys av biomarkörer. Vid tidskrävande transport av preparat till patologilaboratorium krävs färsk hantering av provtagaren enligt överenskommelse med mottagande patologilaboratorium. Efter färsk hantering ska provet läggas i 4 % buffrad formaldehydlösning i en volym motsvarande 10 x vävnadsvolym.

Excisioner och resektat utan cancerdiagnos (diagnostisk excision).

Skickas märkt med sutur, färsk eller i 4 % buffrad formaldehydlösning enligt lokala rutiner.

#### 9.2.2.1. Partiell mastektomi och mastektomi

Preparatet ska märkas enligt lokala rutiner och skickas färskt (alternativt fixerat enligt ovan), gärna nerkyllt med is, och bör omhändertas på laboratoriet inom en timme. Resektionskanter tuschas av kirurg eller patolog enligt lokala rutiner. (Se exempel på märkning och tuschning i Bilaga 1). Om preparatröntgen utförs markeras förändringarnas typ och läge enligt lokala rutiner. Preparatet ska märkas så att orienteringen bevaras vid preparatröntgen. Patologen bör ha tillgång antingen till kopia av bilden eller till digitala bilden. Systematisk korrelation med radiologiska fynd är avgörande för säker diagnostik och kostnadseffektiv undersökning.

Rutiner för vilka preparat som ska genomgå preparatröntgen kan fastställas lokalt i samråd mellan kirurgi, radiologi och patologi. En princip kan vara att röntga samtliga sektorresektat samt mastektomier innehållande icke-palpabel tumör. I den senare kategorin ingår ofta DCIS och neoadjuvant behandlade tumörer.

### 9.2.3. Lymfkörtelpreparat

#### 9.2.3.1. Sentinel node

För intraoperativ fryssnittundersökning och/eller imprint skickas lymfkörteln färsk. Annars läggs lymfkörtlar direkt i 4 % buffrad formaldehydlösning. Intraoperativ undersökning utförs vanligtvis på maximalt 4 sentinel nodes. Non sentinel nodes omhändertas som axillpreparat.

#### 9.2.3.2. Axillpreparat

Skickas färskt eller i 4 % buffrad formaldehydlösning beroende på lokala rutiner.

## 9.3. Anamnestisk remissinformation

Standardiserade remisser kan med fördel användas efter överenskommelse i det lokala multidisciplinära teamet. Förslag på utformning finns på KVASt hemsida, <http://www.svfp.se/brostpatologi>.

På remisser med primär bröstcancer kan konferensdatum eller datum för PAD-besked med fördel anges om det finns krav på ledtider i regionen.

Neoadjuvant behandling kan leda till komplett regress av även stora tumörer så att ingen resterande tumör kan påvisas kliniskt eller bilddiagnostiskt. Mikroskopiskt ses ofta rester i form av ärrliknande fibros, blödningsrester eller makrofager, men ibland kan ingen säker förändring i bröstvävnaden påvisas. Remissinformation om tumörens tidigare storlek och lokalisering är då helt avgörande för säker patologisk diagnostik och kostnadseffektiv undersökning. Avsaknad av denna information kan leda till tidskrävande och kostsam undersökning av fel preparatområde och tumörrester kan förbigås. Det bör även framgå om och hur klinisk tumörmarkering har utförts. Tumörindikering innan systemisk neoadjuvant behandling är av stort värde. Det underlättar patologens arbete och minskar behovet av omfattande undersökning med storsnitt. Val av tumörmarkeringsmetod diskuteras i Bilaga 1 Kvalitetsdokument för patologi, Utskärningsanvisningar. Nedanstående information ska anges vid respektive preparattyp.



### 9.3.1. Cytologimaterial och/eller biopsier

Ange:

- Har förändringen upptäckts vid screening, klinisk undersökning eller under uppföljning.
- Sidoangivelse och placering i bröstet samt om förändringen är palpabel.
- Resultat av mammografi/ultraljud med förändringens storlek, utseende, solitär eller multipel och om det finns mikrokalk.
- Ultraljuds U-kod och mammografisk M-kod eller radiologisk R-kod anges också.

### 9.3.2. Partiell mastektomi, mastektomi, marginalbit, utvidgad resektion, diagnostisk excision

Ange:

- Preparattyp (se rubrik).
- Hur preparatet är märkt.
- Tidigare kirurgi eller neoadjuvant behandling.
- Förändringens storlek.
- Förändringens (förändringarnas) lokalisation (sidoangivelse, klockslag och avstånd från mamill; skiss kan användas).
- Resultat av mammografi/ultraljud/MR med radiologisk kod, storlek och antal förändringar, fynd av mikrokalk samt den radiologiska utbredningen.
- Om förändringen är palpabel eller kirurgiskt indikerad.
- Resultat av preparatröntgen (om inte meddelat separat)
- Tidpunkt när preparatet avlägsnats från patienten.

### 9.3.3. Sentinel node

Ange:

- Sidoangivelse.
- Preoperativ diagnos.
- Önskad undersökning (standardsvar eller fryssvar).
- Antal sentinel nodes.
- Eventuellt antal non sentinel nodes.

### 9.3.4. Axillpreparat

Ange:

- Sidoangivelse.
- Orsak till axilldissektion (preoperativt påvisade metastaser kliniskt/cytologiskt/sentinel node).



## 9.4. Klassificering av tumören

Den morfologiska bilden av invasiv bröstcancer är mycket varierande, från helt körtelbildande till solid eller diffust växande, och indelas i ett 10-tal histopatologiska tumörtyper. Cirka 30 % av bröstcancerfallen är av någon "specialtyp". Den vanligaste specialtypen är lobulär cancer som utgör cirka 20 % av bröstcancerfallen. Härutöver finns ett antal mindre vanliga specialtyper så som mucinös, tubulär, medullär, metaplastisk, m.fl. vardera svarande för 1–2 % av bröstcancerfallen. De, cirka 70 %, av bröstcancerfallen som inte uppfyller kriterier för någon specialtyp kallas traditionellt "duktal", men benämns i senaste WHO-klassificering 2012 "no special type", NST (16). Denna, den vanligaste, tumörtyper har en mycket varierande morfologisk bild och är alltså i princip en uteslutningsdiagnos. Samtliga tumörtyper med koder finns beskrivna i Bilaga 1.

Morfologisk bedömning av tumören, där dess körtelbildning, kärnbild och mitosaktivitet vägs ihop till en tumörgrad, 1–3, benämnd Nottingham Histologic Grade (NHG) eller Elstongrad, har visats starkt korrelera med prognosen. Detta gäller oavsett tumörtyp (98).

Tumörstadium enligt TNM, i form av största invasiva härdens största mått, har också prognostisk betydelse. Störst prognostisk betydelse har förekomst av axillmetastaser (99).

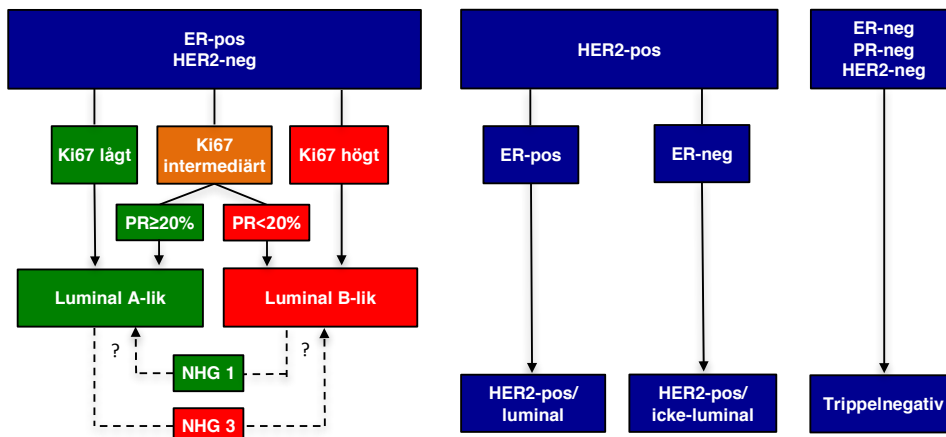
Fyra molekyllära biomarkörer används idag i klinisk rutin (98). Cirka 80 % av brösttumörer uttrycker hormonreceptorer för östrogen och progesteron och detta uttryck korrelerar kvantitativt med terapeutiskt svar på endokrin behandling med tamoxifen eller aromatasinhibitorer. Cirka 15 % av brösttumörerna har en genamplifikation av genen för tillväxtfaktorreceptorn HER2, vilket leder till ett ökat proteinuttryck. Dessa tumörer svarar på behandling mot HER2. Immunhistokemisk analys av dessa tre prediktiva biomarkörer utgör internationell standard inom bröstcancervården.

Härutöver analyseras även immunhistokemiskt uttryck av proliferationsmarkören Ki67 (98).

De senaste årens snabba utveckling inom genteknik har inneburit en dramatisk ökning av information om genetiska mekanismer vid bröstcancer.

Analysen på DNA-nivå har visat att låggradiga tumörer i regel är diploida och ofta uppvisar translokation engagerande kromosom 16, medan höggradiga tumörer oftare är aneuploida och saknar denna translokation. Bröstcancer har dock visat sig extremt heterogen med avseende på genetiska avvikelser, med endast ett fåtal vanligt återkommande mutationer.

Storskalig undersökning av genexpression på RNA-nivå har gett möjlighet till ny oberoende kategorisering av bröstcancertumörer (100). Hierarkisk klusteranalys har reproducerbart visats kunna dela in bröstcancer i två huvudgrupper, östrogenreceptorpositiva (ER+) och östrogenreceptornegativa (ER-). ER+ tumörer liknar normala körtelceller "luminala", medan ER- tumörer mer liknar myoepitelceller, "basal like". Som väntat påvisas även en grupp HER2-överuttryckande tumörer. Denna förutsättningslöst framtagna tumörtyper utifrån storskaligt kartlagt genuttryck har kallats "intrinsic subtype", och begreppet används nu parallellt med traditionell immunhistokemisk subtypning. Dessa två typer konfirmerar till stora delar varandra och de immunhistokemiska proteinanalyserna kan användas som "surrogatmarkörer" för de olika molekyllära subtyperna. Nedanstående subgruppsindelning är baserat på St Gallen 2013 (97), men där Ki67 delas in i tre grupper enligt Maisonneuve och medarbetare (101) och där även histologisk grad beaktas (102):



- **”Luminal A-lik”**: ER-positiv ( $> 10\%$ ) och HER2-negativ (Definition: Bilaga 1; 2.4.3) med följande egenskaper:
  - Lågt Ki67 och histologisk grad 1–2\*  
eller
  - Intermediärt Ki67 och PgR  $\geq 20\%$  och histologisk grad 1–2\*.
- **”Luminal B-lik (HER2-negativ)”**: ER-positiv och HER2-negativ med följande egenskaper:
  - Högt Ki67 och histologisk grad 2–3\*  
eller
  - Intermediärt Ki67 och PgR  $< 20\%$  och histologisk grad 2–3\*.
- **”HER2-positiv/luminal”**: ER-positiv och HER2-positiv (oberoende av Ki67, PgR och histologisk grad).
- **”HER2-positiv/icke-luminal”**: HER2-positiv och ER-negativ och PgR-negativ.
- **”Trippelnegativ”**: ER-negativ ( $\leq 10\%$ ) och PgR-negativ ( $\leq 10\%$ ) och HER2-negativ.

\*

1. Indelningen i ”Luminal A-lik” och ”Luminal B-lik” subtyp ska användas med eftertanke i så mening att man ALLTID ska göra en rimlighetsbedömning av erhållen klassificering.

Exempelvis: Fall som är histologisk grad 1 och har högt Ki67, alternativt histologisk grad 3 och lågt Ki67, bör leda till eftertanke. Eftergranskning av sådana fall är att rekommendera innan slutgiltig klassificering görs.

2. Andelen Ki67positiva celler ska räknas och delas in i lågt, intermediärt och högt baserade på gränsvärden specifika för varje avdelning (Bilaga 1; 2.4.2 och 3.2.4).

Bred genexpressionsprofilering (med DNA microarray och Next Generation Sequencing, NGS) har sedan en tid tillbaka bedrivits storskaligt inom ramen för forskningsprojekt, men har ännu inte gett anledning till introduktion i klinisk rutin. Smalare genexpressionsprofilering, riktade mot ett begränsat antal gener, används i vissa länder i riktade frågeställningar ([103](#), [104](#)).

Den pågående utvecklingen av nya målstyrda behandlingar mot tumördrivande mutationer kan ge möjlighet till individualiserad behandling i olika tumörstadier ("Personalised Cancer Medicin, PCM") och analys av dessa mutationer kan då komma att utföras i klinisk rutin.

Utöver detta pågår en viktig utveckling inom immunonkologin; immunsignaturer identifierade i genexpressionsanalyser och närvaron av olika infiltrerande immunceller i och i närheten av de epiteliära cancercellerna är i dagsläget föremål för omfattande forskning. Den prognostiska betydelsen men också immuncellernas funktion för behandlingsprediktion är angelägna områden att utforska vidare inom ramen för prospektiva och retrospektiva analyser ([105-107](#)).

Analys och tolkning av patologiska parametrar beskrivs i Bilaga 1. Kvalitetsdokument för patologi: Hantering av prover på laboratorium, Analyser, samt Uppgifter i remissens svarsdel.

## KAPITEL 10

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

## Sammanfattande rekommendationer för cancergenetisk utredning inklusive molekylärgenetisk testning

- Bröstcancer  $\leq 40$  års ålder.
- Bröstcancer  $\leq 50$  år, om det i samma släktgren finns minst ett ytterligare fall av bröstcancer hos förstegradssläktingar eller andragradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. Det andra fallet kan också vara ovarialcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder), eller pancreascancer.
- Bröstcancer  $\leq 60$  år, om det i samma släktgren finns minst två ytterligare fall av bröstcancer hos förstegradssläktingar eller andragradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. De andra fallen kan också vara ovarialcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder), eller pancreascancer.
- Trippelnegativ bröstcancer  $\leq 60$  års ålder.
- Manlig bröstcancer oavsett ålder.
- Ovarialcancer inklusive tubarcancer och primär peritoneal carcinomatos (icke-mucinös, icke-borderline) oavsett ålder.
- Kriterier uppfyllda för annat ärftligt syndrom där bröst-/ovarialcancer ingår, [se avsnitt 10.3.3](#).

### Rekommendationer vid kraftigt förhöjd risk (mutationsbärare *BRCA1* eller *BRCA2*)

Individen bär en identifierad mutation i *BRCA1* eller *BRCA2*. Livstidsrisken avseende bröstcancer för kvinnor utan tidigare cancerdiagnos kan bedömas till cirka 50–80 %. Risken för äggstocks- eller äggledarcancer är 30–60 % vid *BRCA1*-mutation och 10–25 % vid *BRCA2*-mutation (++++). Dessa kvinnor bör erbjudas möjlighet till klinisk kontakt från 25 till minst 74 års ålder:

- Patienten ska erbjudas genetisk vägledning på onkogenetisk mottagning för fördjupad information, och diskussion om utökad testning i familjen.
- Årlig bilddiagnostik (bröst) från 25 till cirka 74 års ålder, inkluderande bröst-MR upp till cirka 55 års ålder (++++ för sensitivitet jämfört med mammografi enbart, +++ för diagnos i mer gynnsamt stadium A).
- Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi (+ avseende förbättring av bröstcancerspecifik överlevnad efter mastektomi ++++ för reduktion i bröstcancerincidens efter riskreducerande mastektomi (A)).
- I samband med bröstcancerdiagnos hos *BRCA*-positiv kvinna: Information om möjlighet till mastektomi som alternativ till för bröstbevarande kirurgi (+++ för reduktion av återfall i bröstet, otillräcklig evidens för förbättrad överlevnad). Bröstcancerfrisk kvinna efter tidigare bröstcancerdiagnos: Information om kontralateral (bilateral) mastektomi med omedelbar rekonstruktion (+++ för förbättrad total överlevnad).
- Upprätta en regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Det är lämpligt att denna kontakt initieras vid cirka 30 års ålder. Riskreducerande salpingooforektomi rekommenderas för kvinnliga *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationsbärare efter avslutad reproduktion, vid *BRCA1*-mutation vid cirka 35–40 års ålder, vid *BRCA2*-mutation vid cirka 40–50 års ålder (++++ för reduktion av incidens i äggstockscancer, +++ för gynnsam effekt på total överlevnad [A]). Efter riskreducerande salpingooforektomi bör HRT erbjudas upp till cirka 50 års ålder om det inte föreligger tidigare bröstcancerdiagnos. Rekommendationen avseende riskreducerande salpingooforektomi gäller även efter kurativ bröstcancerbehandling (++++ för reduktion av incidens i äggstockscancer, +++ för gynnsam effekt på total överlevnad A).
- Manliga bärare av mutation i *BRCA2* ska erbjudas prostatacancerscreening från 40 års ålder tills kurativt syftande behandling inte längre skulle vara aktuell vid diagnos av prostatacancer (++)

### Rekommendationer vid måttligt förhöjd bröstcancerriksk (baserat på epidemiologisk riskbedömning med minst 20 % livstidsrisk, eller förekomst av sjukdomsassocierad variant i gen associerad med måttligt förhöjd risk).

- Regelbunden bilddiagnostik (bröst) från cirka 5 år före lägsta insjuknandeålder i familjen eller senast från 40 års ålder upp till cirka 74 års ålder. Vid uppföljning före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst bör man, för ökad sensitivitet, komplettera med till exempel ultraljud (++) (C). Vid riktad screening före 40 års ålder är det rimligt att låta intervallet mellan undersökningarna vara ett år.

Risk för andra cancerformer (inklusive äggstockscancer) får bedömas från släkträdets samt eventuell påvisad sjukdomsassocierad variant. Remittera patienten till onkogenetisk mottagning vid behov.

### Rekommendationer vid lätt förhöjd risk (baserat på epidemiologisk riskbedömning, motsvarande mindre än 20 % livstidsrisk)

- Mammografiscreening i populationsprogrammet.

## 10.1. Ärftlig bröstcancer

Den kumulativa risken för en kvinna i Sverige att före 75 års ålder insjukna i bröstcancer är cirka 11 %, med en genomsnittlig insjuknandeålder om cirka 65 år (108). Ett stort antal faktorer påverkar risken att insjukna, varav ärftliga faktorer vanligen har den största betydelsen för den enskilda individen. Upptäckten av *BRCA1*, *BRCA2* och andra ärftliga högpenetranta bröstcancer gener har i hög grad ökat förståelsen för och påverkat handläggningen av familjer och individer med bröstcancerärftlighet, och dessa gener har en särställning vid utredning av ärftlig bröstcancerriksk då de både kan användas för riskbedömning men även har en betydelse vid val av behandling och uppföljning för patienter med manifest cancer. I avsaknad av påvisad sjukdomsassocierad variant (mutation) i sådan gen kan individens risk likväl vara högre än normalbefolkningens, men är i dessa fall typiskt som högst förhöjd till en klart lägre nivå än för mutationsbärare. Det finns också ett antal sjukdomsassocierade varianter som var och en leder till en lätt till måttligt förhöjd bröstcancerriksk, den kliniska betydelsen av sådana varianter är idag begränsad på grund av ett osäkert evidensläge.

Den kumulativa risken för en kvinna i Sverige att före 75 års ålder insjukna i primär cancer i äggstockar eller äggledare (äggstockscancer) är cirka 1,0 % (108). Liksom för bröstcancer så har ett flertal ärftliga faktorer identifierats som medför en hög risk eller lätt/måttligt ökad risk för äggstockscancer. Detta vårdprogram belyser avseende äggstockscancer främst konsekvensen av en mutation i *BRCA1* eller *BRCA2*.

Evidensläget är generellt sett starkast för åtgärder associerade med mutationer i *BRCA1* och *BRCA2*. I tabell 1 sammanfattas översiktligt även andra ärftliga riskfaktorer med rimlig evidensgrad för att sjukdomsassocierade varianter i de angivna generna medför en måttligt till starkt förhöjd risk för bröst- respektive äggstockscancer, och föreslagna förebyggande åtgärder.

## 10.2. Cancergenetisk utredning

Molekylärgenetisk screening kan principiellt initieras i två situationer:

- 1) **”Familjeutredning”**, där syftet i första hand är att bedöma den framtida risken att insjukna i cancer hos friska medlemmar av familjen. Utredningen initieras typiskt av en familjemedlem som reagerat på förekomst av cancerfall i familjen, och sker genom epidemiologisk riskvärdering eventuellt i kombination med molekylärgenetisk screening. Denna typ av utredning sker i första hand vid onkogenetisk mottagning.
- 2) I samband med ett nydiagnostiserat cancerfall, och kan då benämnas **”behandlingsutredning”**. Syftet är att genom identifiering av sjukdomsassocierad variant i ärftlig bröstcancer ge vägledning vid behandling av det enskilda cancerfallet. I de fall en sådan mutation identifieras kan denna naturligtvis också utnyttjas för riskbedömning av medlemmar av släkten. Vid positivt utfall av mutationsscreening ska den testade individen eller släkting erbjudas remiss till onkogenetisk mottagning för familjeutredning, vilket kan inkludera erbjudande om presymtomatisk testning till friska familjemedlemmar.

Generellt gäller att patienter med nydiagnostiserad cancer i bröst, äggstockar eller äggledare noggrant ska utfrågas avseende sin släkthanamnes på både modernet och fädernet. Ärftliga högriskgener är inte könsbundna och mutationer kan därför ärvas från en far likaväl som från en mor (autosomt dominant nedärvning). Faktorer i familjen som talar för ärftlighet är flera fall av bröstcancer i familjen, fall av bröstcancer vid låg ålder (< 40 år), och bilateral bröstcancer (se sammanfattning i ruta 1). Vid mutation i *BRCA1* eller *BRCA2* ses även förekomst av äggstocks- eller äggledarcancer, bröst- och äggstockscancer hos samma person, samt fall av manlig bröstcancer. Fall av så kallad ”trippelnegativ” bröstcancer, det vill säga bröstcancer utan uttryck av steroidhormonreceptorer (östrogen och progesteron) eller tecken till HER2-amplifiering ökar sannolikheten att finna en mutation i *BRCA1*. Fall av cancer i prostata och bukspottkörtel är av särskilt intresse då dessa diagnoser förekommer i ökad frekvens hos individer med mutation i *BRCA2*-genen. Vid ärftlig *TP53*-mutation föreligger en association med (mycket) ungt insjuknande i HER2-positiv bröstcancer.

### 10.2.1. Cancergenetisk utredning vid misstänkt bröstcancerriks, mutationsscreening

Mutationsscreening (mutationsundersökning) ska föregås av tydlig genetisk vägledning för att säkerställa att den testade individen förstår aktuella implikationer av testresultatet för sig själv och för släkten. Sådan information kan med fördel lämnas i skriftlig form i samband med att blodprov tas på till exempel bröstkirurgisk eller onkologisk klinik vid behandlingsutredning. Mutationspositiva fall och individer med anmärkningsvärd släkthistoria som inte identifieras som mutationsbärare ska i dessa fall remitteras till onkogenetisk mottagning. Mutationsscreening ska omfatta *BRCA1* och *BRCA2*, och kan inkludera även andra gener associerade med ökad bröstcancerriks enligt Tabell 1. Om andra gener utöver *BRCA1* och *BRCA2* planeras för screening rekommenderas att detta sker i samråd med respektive onkogenetisk mottagning.

Identifierade varianter graderas enligt en femgradig skala där 5 motsvarar säkert sjukdomsassocierade varianter (minst 99 % sannolikhet), 4 troligen sjukdomsassocierade varianter (95–99 %), 3 oklar variant (VUS) (5–95 %), 2 troligen inte sjukdomsassocierad (0,1–5 % sannolikhet) respektive 1 icke sjukdomsassocierad (< 0,1 % sannolikhet) (109). Endast varianter av grad 4–5 kan användas för kliniska beslut. Vid mutationscreening påträffas regelbundet varianter av oklar klinisk signifikans (VUS). När dessa rapporteras ska det tydligt anges att de inte kan användas för individuell riskvärdering. För att kunna erbjuda en högkvalitativ mutationscreeningsverksamhet fordras dels en hög laboratoriemässig kvalitet, dels tillräcklig kompetens att bedöma den kliniska relevansen av påvisade genetiska varianter. Eftersom detektionsmetoderna successivt har förbättrats kan det finnas skäl att upprepa analysen i familjer som genomgått mutationscreening med äldre tekniker. Om DNA inte är tillgängligt från någon levande familjemedlem som behandlats för cancer ska man överväga att analysera DNA utvunnet från paraffinbäddat material från avliden släkting med en relevant canceranamnes.

Utfallet av en cancergenetisk utredning kan bli någondera av följande:

- 1) Screeningen visar en mutation (variant av grad 4–5) i en bröstcancer-gen som är förenad med en ökad risk för att utveckla bröstcancer och eventuellt andra cancerformer. I familj med högpenetrant mutation kan presymtomatisk testning efter genetisk vägledning erbjudas individer utan cancer. I familjer med mutation i låg-/medelpenetrant gen är presymtomatisk testning inte alltid meningsfull, om utfallet inte ändrar den kliniska handläggningen.
- 2) Resultatet visar en variant av oklar signifikans (VUS). I dessa fall kan presymtomatisk testning inte erbjudas, tills dess evidensläget eventuellt ändras.
- 3) Screeningen påvisar inte någon avvikelse i bröstcancerassocierad gen. Ett sådant fynd utesluter inte att familjens medlemmar, inklusive den testade individen, kan ha en ärftligt ökad risk för bröstcancer och eventuellt andra maligna diagnoser. Misstanken om ärftlig risk för äggstockscancer bör endast uppkomma om släktträdet starkt talar för detta. Kompletterande mutationsundersökningar kan övervägas om det föreligger flera fall av cancer i familjen. I avsaknad av positivt fynd vid mutationscreening bedöms den individuella risken med hjälp av epidemiologisk modell. Detta är främst aktuellt vid ”familjeutredning”, men bör även uppmärksammas vid ”behandlingsutredning”, i dessa fall i första hand genom att remiss till onkogenetisk mottagning utfärdas.

### 10.2.2. Presymtomatisk testning av cancerfria familjemedlemmar

Om en sjukdomsassocierad variant (mutation) i *BRCA1*, *BRCA2* eller i annan gen associerad med en starkt förhöjd bröstcancer-risk påvisas i familjen kan man erbjuda presymtomatisk testning efter noggrann genetisk vägledning. Analysen visar om vederbörande bär eller inte bär på den genetiska förändring som medför förhöjd cancer-risk. Om presymtomatisk testning är möjlig i familjen, är sådan obligat inför riskreducerande kirurgi. Vid förekomst av mutation i gen associerad med en måttligt förhöjd bröstcancer-risk är beslut om presymtomatisk testning svårare, då mutationsfynd inte alltid påverkar den kliniska handläggningen. Presymtomatisk testning ska ske vid onkogenetisk mottagning.



### 10.2.3. Cancergenetisk utredning vid misstänkt bröstcancerrisk, epidemiologisk riskbedömning

Familjer kan ha en ökad bröstcancerrisk även om man inte kan påvisa mutation i bröstcancerassocierad gen. I dessa familjer uppskattas den individuella risken med stöd av en epidemiologisk riskuppskattningsmodell, till exempel BOADICEA (110) som värderar risk baserat på släkthistoria, tumörkaraktistika och mutationsfynd, Gail- (111) eller Tyrer-Cuzick-modellen (112) där de två senare modellerna även tar hänsyn till icke uppenbart ärftliga riskfaktorer. Beslut om kontroller utöver populationsscreening och eventuell riskreducerande kirurgi ska i dessa fall baseras på en kvalificerad multidisciplinär bedömning som inkluderar släkträdet, eventuell molekylärgenetisk utredning samt en tolkning av vilken risk detta medför samt potentiell nytta för individen.

### 10.2.4. Riktlinjer för molekylärgenetisk utredning (se även sammanfattande rekommendationer i ruta 1 ovan)

Förekomst av sjukdomsassocierad variant i bröstcancerassocierad gen hos en individ kan ha stor betydelse för den framtida hälsan. Om alla mutationspositiva bröstcancerpatienter ska identifieras måste sannolikt alla kvinnor med bröstcancer genomgå mutationsscreening. Det går dock att identifiera kriterier som gör att man kan begränsa mutationsscreening till vissa grupper med högre sannolikhet att identifiera mutation (se ruta 1 ovan). I Sverige tidigare gällande riktlinjer för ärftlighetsutredning och *BRCA1* och *BRCA2* mutationsanalys kunde identifiera 55 % respektive 65 % av totalantalet mutationsbärare i två populationsbaserade dataset som omfattade 273 respektive 542 testade bröstcancerpatienter (113) (M Nilsson thesis Lund University 2017). Sett från ett internationellt perspektiv förbiser dessa tidigare svenska kriterier ett större antal mutationsbärare än riktlinjer i andra jämförbara länder. Den tekniska utvecklingen medger en alltmer kostnadseffektiv genetisk analys, vilket i sin tur medför att det är rimligt att gradvis utvidga dessa kriterier för att hitta fler mutationsbärare. Rutinmässig mutationsscreening vid misstänkt ärftlig bröstcancerrisk ska inkludera *BRCA1* och *BRCA2* och kan även inkludera andra bröstcancerriskassocierade gener enligt tabell 1. De nu aktuella riktlinjerna innebär att fler individer kan erbjudas molekylärgenetisk testning jämfört med äldre vårdprogram. Utöver dessa riktlinjer kan även andra erbjudas mutationsscreening om särskilda skäl föreligger, till exempel om det finns ett begränsat antal kända kvinnor i familjen, eller vid Ashkenazi-judisk eller isländsk härkomst (populationer med starka så kallade foundereffekter). Mutationsscreening utförs i princip endast på individ med aktuell malignitet i den egna anamnesen. I rekommendationerna avser ”bröstcancer” såväl invasiv bröstcancer som duktal cancer in situ (DCIS).

## 10.3. Medicinska konsekvenser för friska och individ med tidigare bröstcancer vid sjukdomsassocierad variant i definierade gener eller ärftlighet utan mutation

### 10.3.1. *BRCA1* och *BRCA2*

Det är rimligt att ange *livstidsrisken* för *kvinnlig bröstcancer* vid *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutation till 50–80 %. *Livstidsrisken* för *äggstockscancer* vid sjukdomsassocierad *BRCA1*-mutation kan anges till 30–60 % respektive 10–25 % vid *BRCA2*-mutation (114) (++++).

Populationsbaserade undersökningar visar i allmänhet, men inte alltid, lägre penetranssiffror ([115-118](#)) än studier som baseras på familjer som sökt på grund av ansamling av cancer i familjen ([119](#), [120](#)). En sammanställning av publicerade populationsbaserade studier anger att penetransen för bröstcancer hos *BRC A1*- respektive *BRC A2*-mutationsbärare upp till 70 år är 57 % respektive 49 %. För äggstockscancer är den 40 % respektive 18 % ([25](#)).

*Manlig bröstcancer:* Risken för manlig bröstcancer är förhöjd hos *BRC A2*-mutationsbärare och uppgår vid 80 års ålder till cirka 7 % ([121](#)).

*Kontralateral bröstcancer* observeras oftare hos *BRC A1*- och *BRC A2*-mutationsbärare än hos sporadiska fall (Starkt vetenskapligt underlag ++++). I ett antal retrospektiva studier har den kumulativa incidensen, 10–15 år efter den initiala canceren, redovisats till 25–30 % för mutationsbärare. En tysk studie angav att den kumulativa incidensen efter 25 år var 47 % för kontralateral bröstcancer hos mutationsbärare, medan en nordamerikansk studie angav den kumulativa incidensen 15 år efter det första insjuknandet till 36 % vid *BRC A1*-mutation och 28 % vid *BRC A2*-mutation. I den senare studien, som inkluderade 810 kvinnor i stadium 1–2 vid det första insjuknandet, var risken större för kvinnor vilkas första insjuknande inträffade före 50 års ålder än för kvinnor som insjuknade efter 50 års ålder. Risken var också större för mutationsbärare som hade släktingar med bröstcancer än för dem utan släkthistoria. Även andra studier bekräftar att tidigt insjuknande i en första bröstcancer är en viktig riskfaktor för kontralateral bröstcancer hos mutationsbärare ([122-126](#)).

*Lokalrecidiv/ ny primär bröstcancer efter bröstbevarande bröstcancerbehandling:* Ett stort antal studier har påvisat en högre risk för nya bröstcancerhändelser i bröstet efter bröstbevarande bröstcancerbehandling, incidenssiffrorna uppgår i dessa studier till mellan 12 och 49 % vid uppföljning upp till 15 år ([127-133](#)). (Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++).

*Andra maligniteter associerade med BRC A1:* Troligen föreligger utöver bröst- och äggstockscancer inga andra cancerrisker på en nivå som rutinmässigt bör föranleda riktade åtgärder med association till ärftlig mutation i *BRC A1*, för diskussion om prostatacancer, [se avsnitt 10.3.6.4](#).

*Andra maligniteter associerade med BRC A2:* Manliga bärare av mutation i *BRC A2*-genen har en fem till sju gånger ökad risk för tidigt debuterande prostatacancer ([121](#)). Det föreligger även en ökad risk för pancreascancer hos *BRC A2*-mutationsbärare ([134](#), [135](#)).

### 10.3.2. *PALB2*

I en analys som inkluderade 362 medlemmar i 154 familjer från 13 centra i västvärlden, med sjukdomsassocierade varianter i *PALB2* beräknades bröstcancerrisken jämfört med den generella befolkningen i Storbritannien. Man fann att den relativa risken upp till 40 års ålder var 8–9 gånger förhöjd, 6–8 gånger förhöjd i åldersintervallet 40 till 60; och 5 gånger förhöjd hos dem över 60 års ålder. Den absoluta kumulativa bröstcancerrisken beräknades till 14 % (95 % CI, 9–20 %) vid 50 års ålder och 35 % (95 % CI, 26–46 %) vid 70. Risken var tydligt högre hos kvinnor födda 1960 och senare jämfört med kvinnor födda 1940–1959 respektive före 1940 (kohorteffekt) och påverkades av om det förelåg fall av bröstcancer i den nära släkten. För kvinnor utan släkthistoria var den kumulativa insjuknanderisken vid 70 års ålder 33 % (95 % CI, 25–44 %), medan den var 58 % (95 % CI, 50–66 %) för de med minst två förstagrads släktingar med bröstcancerdiagnos vid 50 års ålder. Risken för bröstcancer är således kraftigt förhöjd jämfört med den generella befolkningen, i synnerhet i familjer med fall av bröstcancer med tidigt insjuknande i den nära släkten. Risken förefaller dock att vara något lägre än för *BRC A1*-mutationsbärare, men har beskrivits som ”överlappande” med risken för *BRC A2*-bärare, om man tar hänsyn till

osäkerheten i estimaten. Det ska också observeras att det finns en kohorteffekt som gör att ovanstående risksiffror idag kan vara i underkant. Den relativa risken för manlig bröstcancer skattades i studien icke signifikant förhöjd till 8,30 (95 % CI, 0,77–88,56) den i den generella befolkningen. Man såg i studien ingen signifikant förhöjd risk för annan cancer utöver bröstcancer (136). En polsk studie indikerar likaledes en kraftigt förhöjd bröstcancerriks hos bärare av *PALB2*-mutationer med en oddskvot på odds ratio 4,39, 95 % CI 2,30–8,37;  $p < 0,0001$  jämfört med sporadiska fall (137) (Starkt vetenskapligt underlag avseende ökad bröstcancerriks hos mutationsbärare, *PALB2* ++++).

Data avseende kontralateral bröstcancerriks och risk för samtidigt återinsjuknande efter bröstbevarande kirurgi är okända vid mutation i *PALB2*.

### 10.3.3. Övriga gener associerade med kända tumörsyndrom (*TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *NF1*)

Mutationer i övriga kända högpenetranta bröstcancerassocierade gener har ansetts vara mycket ovanliga, och kopplade till sällsynta ärftliga cancersyndrom med specifika kännetecken. Med utökad mutationsscreening har man dock för dessa gener ibland identifierat mutationer även i ”bröstcancerfamiljer” som inte uppfyller de klassiska syndromkriterierna, vilket kan innebära svåra gränsdragningar avseende klinisk handläggning. Tumörspecifika riskestimat är också osäkra på grund av inklusionsbias och små studier. Vid fynd av sjukdomsassocierad variant i någon av dessa gener ska familjen handläggas vid onkogenetisk mottagning med specialistkunskap kring ovanliga cancersyndrom.

Kortfattat har mutationer i *TP53* associerats med Li-Fraumeni syndrom, vilket medför en mycket hög risk för ett flertal tumörformer inklusive pediatrik cancer. Utöver tidigt insjuknande i (ofta HER2-positiv) premenopausal bröstcancer ses typiskt binjurebarkscancer, sarkom och hjärntumörer. Mutationer i *TP53* uppstår dock relativt ofta *de novo*, vilket innebär att en individ med *TP53*-mutation kan sakna släkthistoria (138, 139).

Mutationer i *PTEN* har kopplats till *PTEN* hamartoma tumor syndrome (PHTS) som bland annat innefattar Cowdens syndrom. I dessa familjer ses utöver bröstcancer en tydligt ökad risk för sköldkörtelcancer och endometrie cancer, och en mer måttligt ökad risk för koloncancer. Den ovanliga tumörformen cerebellärt dysplastiskt gangliocytom är i det närmaste patognomon, och det förekommer ofta även benigna förändringar inkluderande makrocefali, hud- och slemhinneförändringar, och hamartomatösa intestinala polyper (138, 140).

*STK11*-mutationer kan medföra Peutz-Jeghers syndrom, där diagnosen ofta ställs utifrån symtomgivande typiska hamartomatösa intestinala polyper (så kallade Peutz-Jegher-polyper) i kombination med mukokutan pigmentering. Det föreligger även en ökad risk för i första hand bröst-, kolorektal-, ventrikel-, pankreas- och (icke epitelial) ovarialcancer samt benigna könssträngstumörer (SCTAT) för kvinnor och Sertolicells-tumörer för män (138, 141).

*CDH1*-mutationer associeras med förhöjd risk för lobulär bröstcancer och diffus ventrikelcancer (138, 142).

Mutationer i *NF1* kopplas till neurofibromatos typ 1. Detta syndrom medför i allmänhet ett flertal symtom som inte är cancerrelaterade, och handläggning vid särskilt *NF1*-team rekommenderas. Kvinnor med *NF1*-mutation har en förhöjd bröstcancerriks särskilt i åldersintervallet 30–50 år, och kvinnor och män med mutation har även en risk för bland annat gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) och maligna perifera nervskidetumörer (MPNST) (138, 143).

#### 10.3.4. Gener associerade med måttligt förhöjd bröstcancerrisk (*CHEK2*, *ATM*, *NBN*)

Ett flertal gener har identifierats de senaste åren där sjukdomsassocierade varianter kopplats till en måttligt förhöjd risk att insjukna i bröstcancer (genomsnittlig livstidsrisk 20–30 %). För många av dessa gener är evidensläget fortfarande oklart, och i dagsläget bör flertalet av dessa gener inte ingå i kliniska genpaneler ([144](#), [145](#)). Framför allt avseende generna *CHEK2* och *ATM* föreligger tillräckliga data för att med rimlig säkerhet kunna uttala sig om den associerade cancerrisken, även om flera större studier pågår (se även tabell 1).

Den vanligt förekommande foundermutationen *CHEK2* 1100delC (och andra trunkerande mutationer i *CHEK2*), trunkerande mutationer i *ATM* samt den slaviska foundermutationen *NBN* 657del5 uppvisar en likartad bröstcancerrisk, där livstidsrisken för bröstcancer hos mutationsbärande kvinnor i genomsnitt uppgår till 20–25 % ([124](#), [146](#), [147](#)). Liksom för *BRCA1/2*, *PALB2* och andra bröstcancerassocierade gener modifieras dock risken av familjebilden (till stor del på grund av samverkande vanliga genetiska polymorfier, SNPs), så att en kvinna som har både en stark familjehistoria och en trunkerande mutation i *CHEK2*, *ATM* eller *NBN* kan ha en livstidsrisk för bröstcancer som överstiger 35 % ([148](#)).

För kvinnor med bröstcancer och heterozygot bärarskap av *CHEK2* 1100delC finns evidens talande för en sämre prognos samt en högre risk för kontralateral bröstcancer jämfört med icke-mutationsbärare ([149](#)). Den absoluta risken för kontralateral bröstcancer uppgår dock sannolikt inte till mer än 10–15 % ([145](#)). I mycket ovanliga fall ses homozygot bärarskap av *CHEK2* 1100delC, och risken för kvinnlig bröstcancer är då sannolikt jämförbar med *BRCA1/2*-mutationsbärare ([150](#)).

De estimerade bröstcancerriskerna enligt ovan gäller för trunkerande mutationer. Missense-mutationer (aminosyrautbyten) är oftast associerade med en klart lägre bröstcancerrisk, något som visats för den vanligt förekommande mutationen *CHEK2* I157T ([151](#)). Det finns dock undantag från denna regel, och vissa ovanliga missense-mutationer uppvisar en kliniskt signifikant risknivå. Mutationen *ATM* c.7271T>G agerar dominant negativt, och kvinnliga bärare har en bröstcancerrisk som kan överstiga risken vid *BRCA1*-mutation ([147](#), [152](#)).

#### 10.3.5. Bröstcancerärflighet utan identifierad sjukdomsassocierad variant

*Risken för primär bröstcancer* hos en bröstfrisk kvinna baserat på släkthistoria, eventuellt mutationsfynd och tumörfenotyp av i familjen förekommande cancerfall kan uppskattas med hjälp av epidemiologiska riskmodeller, i första hand rekommenderas BOADICEA. Även andra modeller, som i mindre utsträckning tar hänsyn till ärftliga faktorer, men å andra sidan beaktar andra faktorer för risk att utveckla bröstcancer kan användas för att ge en individuell riskuppskattning av den framtida risken hos en individ, [se avsnitt 10.2.3](#).

*Kontralateral bröstcancer* kan uppstå efter suspekt ärftlig eller annan bröstcancer, och det är, i synnerhet ifall man överväger en kontralateral mastektomi, angeläget att försöka uppskatta denna sannolikhet, vilket kan ske med hjälp av BOADICEA-modellen som framför allt tar hänsyn till ålder vid första insjuknande och släkthistorian vid bedömningen.

En annan modell, kallad ”Manchestermodellen” kan ge en grov uppfattning om den framtida bröstcancerriksen efter ett primärt bröstcancerinsjuknande. Modellen gör två antaganden: man utgår ifrån en årlig grundrisk om 0,5 % för insjuknande i kontralateral bröstcancer, och att en kvinna i snitt lever till 80 års ålder efter en bröstcancerdiagnos. För att kalkylera återstående kontralateral bröstcancerriks i procent subtraherar man aktuell ålder från 80 och multiplicerar med 0,5 %. Vid mutation i en ärftlig högpenetrant bröstcancer gen multiplicerar man denna faktor med 4; vid bröstcancer i den nära släkten multiplicerar man med 2, och om den första bröstcanceren var endokrint behandlad eller om kvinnan genomgått ooforektomi före 40 multiplicerar man med 0,5 (153). Den kontralaterala bröstcancerriksen hos en kvinna med endokrint behandlad bröstcancer vid 40 års ålder utan släkthistoria för bröstcancer skattas alltså enligt modellen till  $(80-40) * 0,5 * 0,5 = 10 \%$ . Medan en kvinna med ER-negativ bröstcancer och en syster med bröstcancer får en skattad risk om  $(80-50) * 0,5 * 2 = 30 \%$ . Metoden är inte prospektivt validerad.

### 10.3.6. Uppföljning av friska individer vid ärftlig bröstcancerriks

#### 10.3.6.1. Medicinsk bakgrund mammografiscreening

Inbjudan till mammografiscreening av kvinnor över 50 års ålder kan under gynnsamma omständigheter minska bröstcancerdödligheten med upp till 30 % (66, 154) (Starkt vetenskapligt underlag ++++). Det är oklart om denna riskreduktion också gäller kvinnor med en ärftligt ökad risk, i synnerhet när de undersöks från en lägre ålder då sensitiviteten hos mammografi generellt sett är lägre (155). Den mammografiska densiteten hos *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationsbärare är inte högre än hos andra kvinnor, men det faktum att premenopausala kvinnor generellt sett har täta bröst är ett problem vid screening av kvinnor med ärftlig bröstcancerriks, särskilt för dem under 40 års ålder (156-158).

#### 10.3.6.2. Medicinsk bakgrund ultraljud och magnetresonanstomografi

Ultraljundsundersökning som tillägg till mammografiscreening medför en något ökad sensitivitet när det gäller att finna bröstcancer, framför allt hos kvinnor med mammografiskt täta bröst (155, 159) (Måttligt starkt underlag +++). Ett antal studier av magnetresonanstomografi (MR) talar för att denna metod erbjuder en markant ökad sensitivitet avseende bröstcancer i jämförelse med andra screeningmetoder hos yngre kvinnor med ärftlig bröstcancerriks, men specificiteten är lägre (Starkt vetenskapligt underlag ++++). Randomiserade data från mutationsbärare saknas, och sådana studier kommer knappast att kunna genomföras (160). Av redovisade cancerfynd i dessa studier har majoriteten diagnostiserats i stadium 0 eller 1 (161-166), och i en icke-randomiserad jämförande studie observerades att kvinnor med ärftlig risk som undersöktes med MR i tillägg till MG hade 70 % lägre risk att diagnostiseras med bröstcancer i stadium 2 eller högre (167) (Måttligt starkt underlag +++).

#### 10.3.6.3. Medicinsk bakgrund screening för äggstocks/ägglidarcancer

Det saknas stöd för att ovarialcancerscreeningundersökningar av *BRCA1/2*-mutationsbärare reducerar dödligheten i äggstockscancer (Otillräckligt vetenskapligt underlag för nytta av screeningundersökningar) (168, 169), och i detta vårdprogram rekommenderas i första hand riskreducerande salpingooforektomi för *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationsbärare efter avslutad reproduktion (Starkt vetenskapligt underlag ++++ för dödlighetsreduktion).

#### 10.3.6.4. Medicinsk bakgrund screening av prostatacancer hos män med mutation i *BRCA1* respektive *BRCA2*

Ett flertal studier bekräftar att män med *BRCA2*-mutation har en förhöjd risk avseende i synnerhet tidigt prostatacancerinsjuknande jämfört med andra män (starkt vetenskapligt underlag ++++ för ökad risk för tidigt debuterande prostatacancer vid *BRCA2*-mutation) (170-172). Det vetenskapliga underlaget avseende *BRCA1* är tydligt svagare (otillräckligt medicinskt underlag för ökad risk för prostatacancer vid *BRCA1*-mutation) (173). Män med *BRCA2*-mutation ska i enlighet med Nationellt vårdprogram för prostatacancer rekommenderas PSA-screening från 40 års ålder, se [Nationellt Vårdprogram för prostatacancer](#) (174).

#### 10.3.6.5. Medicinsk bakgrund screening av annan cancer associerad med ärftlig bröstcancerriks

En ökad risk för pancreascancer är beskriven hos *BRCA2*-mutationsbärare (134), den absoluta risken är dock låg, och nytta av screeningåtgärder är inte etablerade vid denna (175) (se nationella vårdprogrammet för pancreascancer (176) eller andra diagnoser).

### 10.3.7. Riskreducerande kirurgi vid ärftlig bröstcancerriks

#### 10.3.7.1. Medicinsk bakgrund primär riskreducerande mastektomi

Vid riskreducerande eller profylaktisk mastektomi (PM) genomförs vanligen en omedelbar rekonstruktion. Risken för bröstcancer är relaterad till bland annat bröstkörtelmassan, och retrospektiva och prospektiva data talar för att man vid profylaktisk mastektomi hos friska kvinnor reducerar bröstcancerriksken med minst 90 %. Detta gäller både *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationsbärare liksom individer med en på epidemiologisk grund definierad riskökning (177-180) (Starkt vetenskapligt underlag ++++ avseende reduktion av bröstcancerincidens hos mutationsbärare). Det saknas specifika data för kvinnor med sjukdomsassocierade varianter i andra bröstcancer gener, men det finns ingen anledning att tro att den riskreducerande effekten skulle avvika i dessa fall. Effekten avseende bröstcancerspecifik och total överlevnad är oklar (otillräcklig vetenskaplig evidens för effekt på överlevnad) (181). En riskreducerande mastektomi med omedelbar rekonstruktion är en medicinskt motiverad åtgärd för kvinnor som har en kraftigt ökad bröstcancerriksken (till exempel mutationsbärare *BRCA1*, *BRCA2* och *TP53*) och som så tydligt önskar, men i princip inte för individer med en måttligt förhöjd bröstcancerriksken. För detaljer kring rekonstruktion i samband med riskreducerande kirurgi, se [avsnitt 13.8 Rekonstruktiv kirurgi](#).

#### 10.3.7.2. Medicinsk bakgrund kontralateral riskreducerande mastektomi efter tidigare primär bröstcancer

##### *BRCA*-mutationsbärare

Vid kontralateral mastektomi (kontralateral profylaktisk mastektomi, kPM), hos kvinnor som tidigare opererats för bröstcancer ser man på samma sätt relativa riskreduktioner avseende bröstcancerincidens på minst 90 % (Starkt vetenskapligt underlag ++++) (182, 183). Vid kPM efter tidigare bröstcancerinsjuknande hos *BRCA1/2*-mutationsbärare finns prospektiva och retrospektiva kohortstudier som talar för en signifikant överlevnadsvinst av ingreppet. En kanadensisk studie av bröstcancerfall i stadium 1–2 visar en riskreduktion avseende total överlevnad motsvarande en HR för total överlevnad på 0,52 (95 % CI = 0,29–0,93), och en skillnad i absoluta tal efter 20 år på 21 % (87 % överlevande efter första bröstcancerinsjuknande med ingreppet vs. 66 % utan). Andelen riskreducerande salpingooforektomier var högre bland de

som genomgick kPM (72 vs. 42 %) men föll inte ut prognostiskt i multivariatanalys. En prospektiv holländsk studie som framför allt inkluderar patienter i stadium 0–2 visar på ett HR för totalöverlevnad på 0,49 (95 % CI = 0,29–0,82) och en absolut effekt efter 15 år om 12 % (86 % överlevnad för de som genomgått kontralateral mastektomi vs. 74 % utan ingreppet). Andelen patienter som genomgått riskreducerande salpingooforektomi var högre bland de som genomgick kPM, men antalet fall av ovarialcancer var lågt i båda grupperna (2 vs. 4 %). Antalet kontralaterala bröstcancerinsjuknanden var 2 % bland de kontralateralt opererade vs. 19 % för de som inte genomgått ingreppet. Det finns alltså underlag att betrakta *BRCA1/2*-mutation som en prediktiv faktor för nytta avseende total överlevnad av kontralateral riskreducerande mastektomi. (Måttligt vetenskapligt underlag +++ för förbättrad överlevnad av kontralateral riskreducerande mastektomi efter *BRC*A-associerad bröstcancer).

### Icke *BRC*A-mutationsbärare

Bortsett från individer med mutation i högpenetranta bröstcancer gener som *BRCA1* och *BRCA2* saknas det evidens att fastställa en risknivå vid vilken en kontralateral mastektomi kan vara indicerad. Vid en eventuell sådan bedömning måste utöver den aktuella kontralaterala risken ([se avsnitt 10.3.5](#) ovan), även prognosen avseende den diagnostiserade bröstcancer beaktas. I den övervägande majoriteten av fall av sporadisk bröstcancer saknas indikation för ett kontralateralt avlägsnande av bröstvävnad i syfte att öka den bröstcancerspecifika överlevnaden. Om en sådan frågeställning uppkommer ska sannolikheten för mutation i *BRCA1*, 2 och andra högpenetranta bröstcancer gener bedömas, och mutationsscreening erbjudas om indikation för testning föreligger. I mutationsnegativa fall ska bedömning underställas multidisciplinär bröstkonferens med beaktande av till exempel Manchestermodellen, BOADICEA eller annan objektiv modell samt prognosen efter tidigare cancerdiagnos.

#### 10.3.7.3. Medicinsk bakgrund bröstbevarande kirurgi vs. mastektomi vid ärftlig bröstcancer

Man ser i en systematisk översikt att kvinnor opererade med bröstbevarande kirurgi i samband med *BRCA1/2*-associerad bröstcancer har en högre risk att insjukna i återfall i samma bröst jämfört med kvinnor med sporadisk bröstcancer. De absoluta risknivåerna uppgår efter 10 år till mellan 12 och 41 % vilket kan jämföras med 4–24 % hos sporadiska kontroller. Någon skillnad i överlevnad kunde inte påvisas ([184](#)). Genomgången strålbehandling kan påverka de tekniska förutsättningarna för genomförande av implantatbaserad rekonstruktion efter en framtida mastektomi. Mastektomi som alternativ till bröstbevarande behandling kan innebära att man vid lymfkörtelnegativ sjukdom kan undvika postoperativ strålbehandling och på så sätt underlätta genomförandet av bröstrekonstruktion.

#### 10.3.7.4. Medicinsk bakgrund riskreducerande salpingooforektomi i samband med ärftlig bröstcancer risk

Primär riskreducerande salpingooforektomi utan tidigare bröstcancerdiagnos  
Riskreducerande salpingooforektomi (SOE) minskar effektivt risken för att insjukna i äggstockscancer ([169](#), [185](#), [186](#)) (Starkt vetenskapligt underlag ++++ för reduktion av risk att insjukna i ovarialcancer efter riskreducerande salpingooforektomi). Efter en sådan operation kvarstår dock en viss risk att drabbas av primär peritoneal karcinomatosis. I en studie inträffade detta i 4–5 % av fallen efter 20 års uppföljning ([187](#)), i en annan i 1,2 % respektive 1,8 % av fallen efter cirka 4 års uppföljning hos *BRCA1*-mutationsbärare utan respektive med tidigare bröstcancerdiagnos. Detta kan jämföras med en äggstockscancerincidens under motsvarande uppföljningstid om cirka 6 % hos dem som inte opererats ([180](#)). Vid riskreducerande operation är det av största vikt att ägglidarna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för

tumörutvecklingen (188). Kvinnor med identifierad mutation i *BRC A1* eller *BRC A2* samt potentiella mutationsbärare (icke-testade förstagradsläktingar till identifierade mutationsbärare) bör ha en regelbunden gynekologisk kontakt, dock inte nödvändigtvis årligen. Syftet är bland annat att kunna föra en diskussion om framtida riskreducerande kirurgi och finna en lämplig tidpunkt för ingreppet. En profylaktisk salpingooforektomi bör utföras laparoskopiskt och av en van gynekologisk kirurg som är väl förtrogen med äggstockscancer. Hela ovariet inklusive hilus och äggledare ska avlägsnas. Noggrann histologisk analys med seriesnittning ska utföras. Cirka 5 % ockult cancer har påvisats hos *BRC A*-mutationsbärare vid profylaktisk kirurgi (186, 188, 189). Ooforektomi som utförs premenopausalt minskar risken för bröstcancer bland kvinnor med *BRC A2*-mutationer, och i vissa studier även vid *BRC A1*-mutation. I två studier sågs en relativ riskreduktion avseende bröstcancer. Reduktionen var 53 % i den ena (190), och i den andra, som var en prospektiv kohortstudie, minskade bröstcancerincidensen med 75 % (191). Minskningen av bröstcancerriks är större hos kvinnor som genomgår operationen före 40 års ålder än efter (192). En prospektiv kohortstudie som inkluderade sammanlagt 2 482 mutationsbärare i Europa och Nordamerika visade att de som genomgått en riskreducerande salpingooforektomi hade en signifikant lägre dödlighet i såväl äggstockscancer (HR 0,21, 95 % CI 0,06–0,80) som bröstcancer (HR 0,44, 95 % CI 0,26–0,76) som avseende alla dödsorsaker (HR 0,40, 95 % CI 0,26–0,61) (180). Mycket likartade resultat ses i en annan prospektiv kohortstudie inkluderande 3936 cancerfriska *BRC A*-mutationsbärare från Nordamerika och Europa (186) (Starkt vetenskapligt underlag ++++ avseende reduktion i äggstockscancerincidens, Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++ avseende dödlighetsreduktion). I denna studie sågs ingen effekt avseende reducerad bröstcancerriks för de kvinnor som tagit bort äggstockarna efter 50 års ålder (HR 1,36, 95 % CI 0,26–7,05), men däremot en halverad bröstcancerriks i gruppen som opererats med SOE före 50 års ålder (HR 0,51, 95 % CI 0,32–0,82). En nyligen publicerad studie som inkluderade 3722 mutationsbärare (*BRC A1* och *BRC A2*) sågs endast en effekt av ooforektomi på bröstcancerriksen hos *BRC A2*-mutationsbärare under 50 år (HR = 0,18 95 % CI = 0,05–0,63), däremot ingen signifikant effekt hos *BRC A1*-mutationsbärare (0,79 95 % CI = 0,55–1,13) (193).

Kvinnor som genomgått riskreducerande salpingooforektomi premenopausalt bör efter ingreppet erbjudas hormonersättning i syfte att lindra klimakteriella symtom, till exempel fram till 50 års ålder, utan att detta tycks påverka bröstcancerriksen på ett tydligt negativt sätt.

Riskreducerande salpingooforektomi efter tidigare bröstcancerdiagnos

Effekten avseende överlevnad av en riskreducerande salpingooforektomi är hos en kvinna med *BRC A1*-associerad ER- PgR- och HER2-negativ bröstcancer ofta lika betydelsefull som effekten av adjuvant cytostatikabehandling. I en prospektiv kohortstudie som inkluderade sammanlagt 2561 *BRC A1*- och *BRC A2*-mutationsbärare med tidigare bröstcancer observerades efter en uppföljning om cirka 5 år en reduktion avseende dödlighet motsvarande en HR på 0,32 (95 % CI = 0,26–0,39) (Starkt vetenskapligt underlag för reduktion av dödlighet efter riskreducerande salpingooforektomi hos patient med *BRC A*-associerad bröstcancer (180).

Kvinnor som genomgått riskreducerande salpingooforektomi efter tidigare bröstcancerdiagnos bör inte erbjudas HRT, [se kapitel 15 \(15.4\)](#).



### 10.3.8. Medicinsk behandling i samband med ärftlig bröstcancer

*BRCA1/2*-associerad bröstcancer kännetecknas av en nedsatt förmåga till DNA-reparation, framför allt av den viktiga mekanism som hanterar uppkomna dubbelsträngsbrott på DNA som kallas homolog rekombination. PARP är en grupp proteiner som är involverade i cellernas reparation av enkelsträngsbrott på DNA, vilket gör dem till en möjlig måltavla för riktad medicinsk behandling vid *BRCA1/2*-associerad cancer ([194](#), [195](#)). Man har i experimentella modeller hos *BRC4*-defekta cancerceller observerat en känslighet vid behandling med inhibitorer av PARP och platinium-baserad cytostatikabehandling. Liknande observationer har även gjorts kliniskt vid behandling med PARP-hämmare av *BRCA1/2*-associerad metastatisk bröstcancer ([196](#)), det finns emellertid ännu inget läkemedel inom gruppen PARP-hämmare registrerat på indikationen *BRCA1/2*-associerad bröstcancer. Studier pågår inom detta område. Majoriteten av fallen av *BRCA1/2*-associerad bröstcancer är av så kallad Luminal B eller Trippelnegativ typ, vilket gör att cytostatikabehandling vanligen är indicerad som ett viktigt led i den primära behandlingen. När det gäller platinium-baserad cytostatikabehandling finns studier där man värderat andelen patologisk komplett remission i gruppen *BRCA1/2*-associerad bröstcancer ([197](#), [198](#)). Det saknas data på effekten avseende utfallet på återfallsfri och total överlevnad för tillägget av platinium till konventionell cytostatikabehandling vid *BRC4*-associerad bröstcancer (Avsaknad av vetenskapligt underlag för effekt på återfallsfri och total överlevnad för tillägget av platinium i adjuvant situation). En icke-publicerad kontrollerad randomiserad studie talar för att den objektiva responsen vid behandling av metastatisk sjukdom i första och andra linjen hos *BRCA1/2*-mutationsbärare med så kallad trippelnegativ sjukdom är högre vid karboplatin- än docetaxelbehandling ([199](#)). Det kan baserat på dessa resultat vara rimligt att erbjuda patienter med metastatisk *BRCA1/2*-associerad bröstcancer platinium som ett tidigt behandlingsalternativ (Svagt vetenskapligt underlag för platiniumbehandling vid metastatisk *BRCA1/2*-associerad bröstcancer +).

### 10.3.9. Medicinsk prevention med tamoxifen och aromatashämmare av bröst- och ovarialcancer

Selektiva östrogenreceptormodulerare ses i en stor metaanalys inkluderande över 83 000 bröstcancerfriska kvinnor med normal till måttligt ökad risk för sjukdomen reducera risken att insjukna i bröstcancer med 38 % (HR = 0,62 95 % CI = 0,56–0,69) ([56](#)). Även aromatashämmare har studerats i en stor metaanalys och ses reducera incidensen av hormonreceptorpositiv bröstcancer med 53 % (HR 0,468 95 % CI = 0,346–0,634) ([200](#)) (Starkt vetenskapligt underlag för reducerad cancerincidens++++). Data på överlevnad saknas emellertid och antalet individer som måste behandlas för att förebygga ett fall av bröstcancer var stort i den förra metaanalysen (Number needed to treat = 42) (Ottillräckligt vetenskapligt underlag för nytta i form av dödlighetsreduktion). För individer med *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutation saknas specifika data som ges stöd för en rimlig nytto-risk relation vid denna typ av cytostatikaprevention (Ottillräckligt vetenskapligt underlag för nytta av cytostatikaprevention hos *BRCA1/2*-mutationsbärare).

P-piller-bruk har en skyddande effekt på ovarialcancerinsjuknande i en för ärftlighet oselekterad population vilket visas i en metaanalys av epidemiologiska studier som inkluderade 23 257 ovarialcancerfall och 87 303 kontroller. Effekten av 5 års bruk var en 29 % reduktion (95 % CI = 23–34 %) av ovarialcancerincidensen under de närmaste 10 åren efter avslutad exponering ([201](#)). En metaanalys av sex studier som inkluderade högriskindivider (*BRC4*-mutationsbärare och individer med hög risk baserat på familjehistoria) visade ett liknande resultat ([202](#)), med en riskreduktion om 42 % (OR = 0,58 95 % CI = 0,46–0,53). (Starkt vetenskapligt underlag för

reducerad ovarialcancerincidens efter p-pillerbruk ++++). Det ska påpekas att man i denna metaanalys såg en icke-signifikant relativ riskökning avseende bröstcancerrisk om 21 % (OR = 1,21 95 % CI = 0,93–1,58).

### 10.3.10. Rekommendationer avseende uppföljning och riskreducerande åtgärder

Kunskapsläget och erfarenheten är störst vid riktad uppföljning av individer med mutation i *BRCA1* eller *BRCA2*. Aktuella rekommendationer vid uppföljning av kvinnor med kraftigt förhöjd risk utgår från det som rekommenderas hos *BRCA1/2*-mutationsbärare.

Rekommendationer för bärare av mutationer i andra riskassocierade gener sammanfattas i tabell 1.

**Tabell 1.** I tabellen, som är modifierad från NCCN (NCCN Guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2,2017) (138), sammanfattas risknivå avseende cancer för bärare av sjukdomsassocierade varianter i andra riskassocierade gener utöver *BRCA1* och *BRCA2*, samt förslag till uppföljning. Dessa har baserats på att det föreligger otillräckligt underlag för att värdera effekten av åtgärder som inte evidensgraderats. Förslagen utgår från aktuell risknivå. Observera att inklusion av en gen i denna lista inte innebär en rekommendation avseende huruvida testning bör utföras.

Gen	Bröstcancerrisk och förslag till uppföljning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
<b>BRCA1</b>	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	
<b>BRCA2</b>	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	Pancreas, prostata. För handläggning se ovan
<b>PALB2</b>	Måttligt-starkt förhöjd risk. Årlig bilddiagnostik inkluderande MR från 30 års ålder.	Otillräckliga evidens avseende äggstockscancerrisk.	
<b>TP53</b>	Starkt förhöjd risk. Årlig bilddiagnostik av bröst från 20 års ålder. <i>TP53</i> -mutationsbärare bör om möjligt undvika joniserande strålning vid uppföljning och behandling*, framför allt i yngre åldrar och bör från 20 års ålder screenas omväxlande med MR och ultraljud. Information om möjlighet till riskreducerande bröstkirurgi med omedelbar rekonstruktion.	Ingen säkert ökad risk.	Li-Fraumeni syndrom. Handläggning enligt separata guidelines, i första hand inom ramen för klinisk uppföljningsstudie.  <i>*Detta innebär att man bör undvika postoperativ strålbehandling om det kan undvikas till exempel som led i bröstbevarande behandling. Strålbehandling som led i kurativ bröstcancerbehandling bör emellertid ges.</i>

Gen	Bröstcancerrisk och förslag till uppföljning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
<b>PTEN</b>	Sannolikt starkt förhöjd risk (osäkra riskestimat). Uppföljning med mammografi + MRI från 30–35 års ålder: Information om möjlighet till riskreducerande kirurgi.	Ingen ökad risk.	PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS, Cowdens syndrom). Handläggning enl separata guidelines
<b>CDH1</b>	Sannolikt starkt förhöjd risk för lobulär bröstcancer (osäkra riskestimat). Uppföljning med mammografi + MRI från 30–35 års ålder: riskreducerande kirurgi kan övervägas baserat på aktuell släkthistoria.	Ingen ökad risk.	Diffus ventrikelcancer. Handläggning enligt separata guidelines.
<b>STK11</b>	Sannolikt starkt förhöjd risk (osäkra riskestimat). Uppföljning med MG + MRI från 25 års ålder: riskreducerande kirurgi kan eventuellt övervägas baserat på aktuell släkthistoria.	Förhöjd risk för icke-epitelial äggstockscancer.	Peutz-Jeghers syndrom. Handläggning enl separata guidelines.
<b>NF1</b>	Sannolikt måttligt förhöjd risk, med en tydlig riskökning främst i intervallet 30–50 år (osäkra riskestimat). Handläggning enligt separata guidelines.	Ingen ökad risk.	Neurofibromatos typ 1. Handläggning enl separata guidelines.
<b>ATM (trunkerande mutationer)</b>	Måttligt förhöjd risk. Mammografi från 40 års ålder (kan modifieras baserat på familjehistorien).	Ingen ökad risk.	Otillräckliga evidens.
<b>CHEK2 (trunkerande mutationer)</b>	Måttligt förhöjd risk. Mammografi från 40 års ålder (kan modifieras baserat på familjehistorien).	Ingen ökad risk.	Lätt förhöjd risk för kolorektalcancer. Ev koloskopikontroller endast utgående från familjehistorien.

Gen	Bröstcancerrisk och förslag till uppföljning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
<b><i>NBN (trunkerande mutationer)</i></b>	Måttligt förhöjd risk. Mammografi från 40 års ålder (kan modifieras baserat på familjehistorien).	Otillräckliga evidens avseende äggstockscancerrisk.	Otillräckliga evidens.
<b><i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i></b>	Otillräckliga evidens avseende bröstcancerrisk.	Förhöjd risk för äggstockscancer. Handläggning enl separata guidelines.	Lynchs syndrom. Handläggning enl separata guidelines.
<b><i>BRIP1</i></b>	Ingen ökad risk.	Måttligt förhöjd risk för äggstockscancer.	
<b><i>RAD51C</i></b>	Otillräckliga evidens avseende bröstcancerrisk.	Måttligt förhöjd risk för äggstockscancer.	
<b><i>RAD51D</i></b>	Otillräckliga evidens avseende bröstcancerrisk.	Måttligt förhöjd risk för äggstockscancer.	

## KAPITEL 11

# Multidisciplinär konferens

### Sammanfattning och rekommendation

- Alla patienter med primär bröstcancer ska diskuteras både preoperativt och postoperativt på en multidisciplinär konferens (+) (A).
- Patienter med återfall av bröstcancer bör också diskuteras i teamkonferenser av handläggande klinik, oftast onkologkliniker (+) (A).

### 11.1. Multidisciplinär konferens

Multidisciplinär konferens för primär bröstcancerbehandling etablerades för mer än 25 år sedan i vissa delar av Sverige, och med tiden har den etablerats på allt fler sjukhus som behandlar bröstcancer.

För att få en fullödlig och korrekt bedömning av varje ny bröstcancerpatient ska det multidisciplinära teamet bedöma patienten både före och efter operation.

### 11.2. Sammansättning av det multidisciplinära teamet

Dessa multidisciplinära team bör bestå av: kirurg med speciell kunskap om och fokus på bröstcancer, onkolog med speciell kunskap om och fokus på bröstcancer, bröststradiolog samt morfolog-cytolog och/eller patolog med speciell erfarenhet och kunskap om morfologisk biopsidiagnostik och diagnostik på själva operationspreparaten. Utöver detta ska kontaktsjuksköterska närvara vid konferensen. Kontaktsjuksköterskan har ett speciellt ansvar för att se till att de beslutade diagnostiska och behandlingsmässiga åtgärderna genomförs med den skyndsamhet som varje fall kräver.

### 11.3. Vilka patienter bör diskuteras?

*Varje patient med en tumörförändring i bröstet blir föremål för denna typ av konferens. Det är alltså inte en optimal strategi att bara diskutera vissa patienter med kanske mer komplexa frågeställningar, utan i princip varje patient ska dras och diskuteras i plenum för att få en dynamisk bedömning innefattande olika kompetenser. Denna diskussion bör alltså ske både pre- och postoperativt. Som ett exempel på värdet med multidisciplinär konferens kan anges att för patienter med tumörer som formellt är operabla, men som visar sig ha biologiska egenskaper som gör att neoadjuvant behandling står som en naturlig strategi, är det av vikt att konferensen tillsammans planerar för att indikera och markera tumörområdet inför den neoadjuvanta medicinska behandlingen. På så sätt blir den efterföljande kirurgin optimal och i förekommande fall kan den genomföras med bröstbevarande kirurgi.*



## 11.4. Återfall av bröstcancer

Varje patient med återfall av bröstcancer bör diskuteras på interna konferenser på den klinik som handhar behandlingen av återfall av bröstcancer, i närvaro av kliniker och sjuksköterskor. Oftast sker detta på onkologkliniker. I förekommande fall kan det vara av värde att även diskutera dessa patienter i en multidisciplinär konferens. Detta bör absolut göras om någon typ av kirurgi är tänkt i samband med medicinsk behandling och strålbehandling. Vid mer komplexa psykosociala frågeställningar ska denna kompetens adderas till teamet.

## 11.5. Kunskapsläge

Det finns litteraturdokumentation, oaktat med låg evidens, som visar en förbättrad (relativ risk 0,84, 95 % CI 0,75–0,94) överlevnad om patienten handläggs i en multidisciplinär konferens. Vidare finns det, med låg evidensstyrka, dokumentation från litteraturen som beskriver bättre patienttillfredsställelse när det gäller delaktighet i behandlingsbeslut, och att behandlingarna blir mer optimala. Även i det fallet är evidensstyrkan låg ([203-208](#)).

## KAPITEL 12

# Neoadjuvant behandling

## Sammanfattning

- Neoadjuvant cytostatikabehandling respektive endokrin behandling är standardbehandling för patienter med primärt inoperabel bröstcancer (++++).
- Neoadjuvant cytostatikabehandling av operabla cancrar ger likvärdig överlevnad som adjuvant cytostatikabehandling men ökar möjligheten till bröstbevarande kirurgi (++++).
- Patologisk komplett remission (pCR) predikterar förlängd överlevnad. Associationen är mest uttalad för patienter med tumörer som är HER2-positiva (speciellt ER-negativa), trippelnegativa och ER-positiva grad 3 (+++). En randomiserad studie har visat förbättrad sjukdomsfri överlevnad vid responsstyrd behandling, det vill säga byte av cytostatika vid utebliven tidig respons och förlängd standardbehandling vid tidig respons (++)).
- En randomiserad studie har visat totalöverlevnadsvinst med adjuvant kapecitabin till de som inte fått pCR efter standard neoadjuvant cytostatika (+++).
- Cytostatika tillsammans med anti-HER2-riktad dubbelblockad (pertuzumab plus trastuzumab) ger tydligt ökad frekvens pCR jämfört med cytostatika plus trastuzumab (++++).
- Aromatashämmare är effektivare än tamoxifen som neoadjuvant/primär behandling av postmenopausala kvinnor med ER-positiv tumör (+++).

## Rekommendationer för neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer

Patienter med lokalt avancerad bröstcancer eller tekniskt operabel bröstcancer som är aktuell för neoadjuvant behandling, ska bedömas av både onkolog och kirurg och också diskuteras på en multidisciplinär konferens (A).

För patienter med operabel bröstcancer större än 2 cm med riskfaktorer verifierade med mellannålsbiopsi som gör att adjuvant cytostatika under alla omständigheter kommer att erbjudas (till exempel alla HER2-positiva och trippelnegativa tumörer > 2 cm), ska cytostatikabehandling neoadjuvant diskuteras som förstahandsval på multidisciplinär konferens (A).

Bedömningen ska göras tillsammans med patienten och mynna ut i bästa möjliga behandlingsbeslut för den enskilda patienten. Det är ett krav att bevisa invasivitet med histologisk undersökning av en mellannåls- eller grovnålsbiopsi, samt utnyttja biopsin för att göra en marköranalys av ER, PR, HER2 och Ki67 som i sin tur är avgörande för att den medicinska behandlingen ska kunna optimeras (A).

Täta responsbedömningar ska göras under behandlingstiden, och om tumören progredierar bör fallet på nytt diskuteras gemensamt av bröstkirurg och onkolog (A).

Patienter med lokalt avancerad sjukdom bör alltid, om det allmänna hälsotillståndet tillåter, erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling alternativt endokrin behandling på basen av tumörens egenskaper (A).

Även patienter som har operabla tumörer (stadium II) kan erbjudas neoadjuvant (preoperativ) cytostatikabehandling (A), speciellt för HER2-positiv och trippelnegativ bröstcancer.

Behandlingen ska i båda fallen bestå av minst sex cykler med adekvat doserade cytostatika, i första hand med antracyklin + taxan (A), det finns ett visst stöd att ge taxan först och antracyklin sedan (B):

- E<sub>90</sub>C<sub>600</sub> x 3 (alternativt F<sub>500</sub>E<sub>100</sub>C<sub>500</sub> x 3) följt av docetaxel<sub>100</sub> x 3, eller vice versa.
- TAC x 6.
- Paklitaxel<sub>80</sub> x 9 är ett alternativ då docetaxel<sub>(75-)100</sub> inte är tolerabelt
- Docetaxel<sub>75</sub>C<sub>600</sub> är ett alternativ för patienter med ökad kardiovaskulär risk.

För patienter med högre risk bör man överväga dostät behandling (B), var god se kapitlet om [adjuvant cytostatikabehandling](#).

För patienter som på grund av samsjuklighet inte förväntas tåla ovanstående regimer måste cytostatikabehandlingen individualiseras (A).

För patienter som inte svarat på den neoadjuvanta behandlingen kan man postoperativt eller preoperativt överväga en annan typ av behandling (B).

För patienter med HER2-negativ sjukdom och som har kvarvarande cancer efter konventionell neoadjuvant behandling med antracyklin-taxankombination; diskutera för- och nackdelar med patienten avseende adjuvant kapecitabin (B).

För patienter med HER2-negativ tumör, rekommenderas inte tillägg av bevacizumab till cytostatika då långtidsresultaten inte är konsistenta (D).

Vid HER2-positiv tumör ges dubbel Her-2 blockad (i första hand trast + pert) i kombination med cytostatikabehandling eftersom det ger en kliniskt meningsfull ökad frekvens av pCR (A). För patienter med ”låg risk” är trastuzumab enbart i kombination med cytostatikabehandling ett adekvat alternativ (A).

I normalfallet ges adjuvant lokoregional strålbehandling. Om initial postvaktsknutebiopsi är utan tumörväxt kan strålfält mot lymfknutor uteslutas. Likaså kan strålbehandling helt uteslutas vid negativ SNB och initialt välvgränsad tumör < 5 cm där mastektomi har utförts.

Endokrin adjuvant endokrin behandling ges alltid till patienter med ER-positiv lokalt avancerad bröstcancer eller operabel bröstcancer efter genomgången cytostatikabehandling, kirurgi samt strålbehandling (A). Till postmenopausala kvinnor ges i första hand AI (A), medan pre- och perimenopausala kvinnor ska erbjudas TAM (A). Möjligheten att ge GnRH-analog till dem som är fortsatt premenopausala efter cytostatikabehandlingen kan övervägas för dem som är yngre än 40 år (B).

Till äldre patienter med lokalt avancerad ER-positiv bröstcancer rekommenderas neoadjuvant/primär behandling med aromatashämmare (B).



## 12.1. Neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer

### 12.1.1. Lokalt avancerad bröstcancer (LABC)

Neoadjuvant behandling rekommenderas alltid till patienter med lokalt avancerad/primärt inoperabla tumörer, det vill säga T3-/T4-tumörer, eller patienter med fixerade axillymfkörtelmetastaser eller parasternala eller supraklavikulära metastaser. Tack vare mammografiscreening har endast några procent av patienterna med primär bröstcancer i Sverige en lokalt avancerad sjukdom. I länder utan mammografiscreening och i tredje världen är dessa siffror väsentligt högre. Om det allmänna hälsotillståndet tillåter ska patienterna rekommenderas en behandling som består av neoadjuvant cytostatikabehandling, kirurgi och lokoregional strålbehandling. Kvinnor med en ER-positiv tumör ska rekommenderas efterföljande endokrin behandling, och anti-HER2-riktad behandling ska ges till kvinnor vars tumör överuttrycker eller uppvisar amplifiering av HER2. Det saknas till stor del moderna randomiserade studier av god kvalitet på lokalt avancerad bröstcancer, men i äldre studier anges ungefär 70 % lokal kontroll och en fem- och tioårsöverlevnad på 30–40 % (209). Motsvarande femårsöverlevnad utan systembehandling har rapporterats vara 3,5–15 % (209).

### 12.1.2. Neoadjuvant behandling av kirurgiskt resektabel bröstcancer i stadium 2–3

I en Cochrane-översikt (210) som omfattade 14 randomiserade studier av 5 500 kvinnor med operabel bröstcancer som fick neoadjuvant behandling, kunde man inte påvisa någon skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad beroende på om behandlingen gavs preoperativt eller postoperativt (+). Andelen som genomgick mastektomi var mindre efter neoadjuvant behandling med en relativ risk på 0,71 (95 % CI 0,67–0,75). Detta motsvarande drygt 16 % färre mastektomier efter neoadjuvant cytostatikabehandling jämfört med postoperativ. Antalet lokoregionala återfall var dock signifikant fler för dem som fick neoadjuvant behandling (RR 1,21, 95 % CI 1,02–1,43,  $p = 0,03$ ). Om man exkluderar de studier där kirurgi inte var obligatoriskt visar kvarvarande åtta studier inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan neoadjuvant behandling och postoperativ behandling (HR 1,12, 95 % CI 0,92–1,37,  $p = 0,25$ ). Vidare bekräftas kunskapen att patologisk komplett respons är korrelerat med bättre långtidsöverlevnad, HR 0,48 (95 % CI 0,33–0,69). Sju av studierna rapporterade biverkningar. Kardiotoxicitet var ovanligare bland dem som behandlats preoperativt. Det samma gällde för leukopeni, neutropeni och infektioner.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) har analyserat individdata från 10 randomiserade studier (av totalt 16 studier), motsvarande 91 % av alla randomiserade patienter, 4756 av 5250 randomiserade patienter (211). Långtidsuppföljning presenteras på patienter som inkluderades mellan 1983 till 2002. Med preoperativ cytostatikabehandling jämfört med samma regim postoperativt så ökade frekvensen möjligen till bröstbevarande kirurgi från 49 % till 65 % (211). De som randomiserades till neoadjuvant behandling hade 69 % en registrerad respons, partiell eller kliniskt komplett remission. Man noterade en högre frekvens av lokala återfall efter 15 år för de preoperativt behandlade, 21,4 % visavi 15,9 % för de adjuvant behandlade (HR 1,37, 95 % CI 1,17–1,61,  $p=0,0001$ ) (211). Notabelt och mycket viktigt; man såg inte någon ökad frekvens av fjärrmetastaser efter 15 år (38,2 vs 38 %, (HR 1,02, 95 % CI 0,92–1,14,  $p=0,66$ ), inte heller någon ökad bröstcancerdödlighet (34,4 vs 33,7 % (HR 1,06, 95 % CI 0,95–1,18,  $p=0,31$ )).

eller död oberoende av orsak (40,9 vs 41,2 %, HR 1,04 (95 % CI 0,94–1,15, p=0,45) för neoadjuvant behandling visavi adjuvant behandling. Dessa fynd borde utgöra ytterligare dokumentation av säkerheten för neoadjuvant behandling. För framtiden har man potentialen att kunna byta behandling för de som inte responderar, det är inte möjligt för de adjuvant behandlade. I ett par studier har detta visat sig ha potential att kunna förbättra prognosen, överlevnaden.

I senaste St Gallen konsensus-dokumentet (212) rekommenderas neoadjuvant cytostatikabehandling vid alla HER2-positiva och trippelnegativa tumörer  $\geq$  St 2A ( $> 20$  mm). För de HER2-positiva med ökad risk rekommenderas dubbel anti-HER2-riktad blockad med trastuzumab och pertuzumab i tillägg till neoadjuvant cytostatika (212).

### 12.1.3. Betydelse och definition av patologisk komplett remission (pCR)

Totalt i alla typer av bröstcancer är pCR korrelerat till långtidsöverlevnad (210). Dock står det klart att betydelsen av pCR varierar stort med vilken subtyp tumören är. I en metaanalys av 12 neoadjuvanta studier med drygt 12 000 patienter kunde man som väntat se att andelen med pCR också varierade utifrån vilken definition man använder (213). Om kravet är att all tumör ska vara borta i bröstpreparatet och axillen var frekvensen pCR 13 %. Om all invasiv cancer ska vara borta i bröstpreparatet och axillen medan DCIS är tillåten i bröstvävnaden var frekvensen pCR 18 %. Om definitionen slutligen är att endast invasiv cancer behöver vara borta i bröstpreparatet så var frekvensen pCR 22 %. De två första kategorierna var starkast kopplade till förbättrad överlevnad (213). Betydelsen av pCR i axillära lymfknutor understryks av en retrospektiv analys på 1 600 kvinnor som genomgått neoadjuvant cytostatikabehandling (214). Av dessa uppnådde 28 % pCR i axillen. Studien visade förbättrad överlevnad vid 10 år hos kvinnor som uppnått pCR i lymfknutorna 84 % mot 57 % för dem med kvarvarande tumör i lymfknutor ( $p < 0,001$ ). I den omfattande metaanalysen av Cortazar visade man vidare att pCR var ovanligt vid ER-positiv tumör (7 %), men vanligare vid ER-positiv tumör med hög grad (16 %), trippelnegativ (34 %), ER-positiv/HER2-positiv (30 %) och ER-negativ/HER2-positiv tumör (50 %) (213). För samtliga subtyper utom ER-positiva grad 1–2-tumörer fanns en korrelation mellan pCR och sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad (213). Denna koppling mellan pCR och sjukdomsfri överlevnad var mest uttalad för trippelnegativ subtyp (HR 0,24), HER2-positiv/ER-negativ (HR 0,25) och ER-positiv grad 3 (HR 0,27) (213). Den diskussion som följt på metaanalysen av Cortazar och medarbetare har handlat om den prediktiva effekten av pCR på individnivå jämfört med andel med pCR i en behandlingsgrupp. Om man grupperar de individer som haft pCR, oavsett vilken studie eller behandlingsarm de ingått i, så ser man kraftiga korrelationer mellan pCR och långtidseffekt. Däremot om man jämför studie A med B där A har högre pCR-frekvens så kan man inte dra slutsatsen att A därmed ger bättre överlevnad utifrån Cortazar's artikel. Avsaknaden av en generell koppling mellan pCR och långtidsresultat på studienivå fick visst stöd även i en metaregressionsanalys av 29 studier (215). Denna metastudie har dock kritiserats för att den saknar ett par relevanta studier. Författarna uteslöt i diskussionen heller inte att pCR har en surrogatfunktion för långtidsprognosen hos vissa subtyper eller vissa typer av högeffektiva behandlingar (215). I en senare metaanalys med fler ingående studier, även ett antal retrospektiva studier, avseende kopplingen mellan pCR och långtidseffekt hos HER2-positiva fall, fann man att det även på *studienivå finns en korrelation mellan studier som har en hög oddskvot för uppnående av pCR och en större riskminskning för bröstcancerhändelser, det vill säga en bättre långtidsprognos* (216). Både FDA (217) och den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA (218) har godkänt pCR som en surrogatvariabel för sjukdomsfri och total överlevnad och därmed att pCR kan ligga till grund för ett möjligen snabbare och interimistisk godkännande av nya mediciner, för

närvarande mest tillämpligt för HER2 och trippelnegativ bröstcancer. Dessutom krävs att konfirmerande studier ska pågå för att snabbare godkännande ska komma ifråga ([217](#), [218](#)). Som ett stöd för att pCR vid neoadjuvant behandling är en relevant surrogatmarkör, i detta fall att dubbel HER2 blockad resulterar i en förbättrad prognos i den adjuvanta situationen, bör man nämna effektdata från Aphinity ([219](#)) respektive ALTTO ([220](#)) trots toleransproblem med lapatinib (se 12.1.6).

#### 12.1.4. Innan start av neoadjuvant behandling av bröstcancer

Mellan- eller grovnålsbiopsi ska alltid utföras inför neoadjuvant behandling, för att dels säkerställa invasivitet, dels fastställa tumörens HER2-status i den invasiva portionen. Analys ska även göras av övriga rutinmarkörer (ER, PR Ki67). I behandlingen av tumörer med HER2-positivitet (IHC 3+/FISH-amplifiering) ska det specifikt anti-HER2-riktade läkemedlet ingå. Tumörområdet bör indikeras av mammografiläkare med någon typ ”markör”, kolindikering fungerar i praktiken bra. Detta syftar till att sedermera kunna genomföra bröstbevarande kirurgi efter den neoadjuvanta behandlingen, samt att patolog ska kunna identifiera området som varit tumörbärande vilket är speciellt viktigt hos de patienter som haft en mycket god behandlingseffekt (klinisk komplett remission).

#### 12.1.5. Val av cytostatika och behandlingsstrategi vid neoadjuvant cytostatikabehandling

Eftersom risken för förtida död i bröstcancer så gott som helt är kopplad till utveckling av fjärrmetastaser, är det huvudsakliga syftet med både adjuvant och neoadjuvant cytostatika att eliminera mikrometastaser. Vid adjuvant behandling rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika innehållande antracyclin, cyklofosamid och en taxan. Det finns inget skäl att tro att den neoadjuvanta situationen skulle kräva en annan typ av cytostatikaregim. Eftersom den neoadjuvanta situationen tillåter att tumörresponsen kan studeras in vivo, innehåller i stort sett alla neoadjuvanta studier pCR som en viktig effektvariabel. Betydelsen av pCR är dels att en cytostatikaregim som ger tydlig eller total tumörkrympning ger en ökad möjlighet till bröstbevarande behandling och dels att pCR kan tjäna som en surrogatmarkör för långtidsprognos vid aggressiva former av bröstcancer.

I en randomiserad studie med 2 411 patienter med operabel bröstcancer undersökte man det potentiella tilläggsvärdet av docetaxel x 4 till en standardkombination av doxorubicin och cyklofosamid x 4 ([221](#)). Medeltumörstorleken var 4,5 cm. Andelen kliniska kompletta remissioner var 63,6 % respektive 41,4 % för AC x 4 följt av docetaxel jämfört med AC x 4 enbart. Antalet histologiska kompletta remissioner var 26,1 i docetaxelarmen jämfört med 13,7 i standardarmen ( $p < 0,001$ ). Patienter med receptornegativ sjukdom hade en högre responsfrekvens än de med receptorpositiv sjukdom. I en uppföljande artikel med 78 månaders medianuppföljning kunde man dock inte se någon ökning av vare sig sjukdomsfri eller total överlevnad ([222](#)).

Det finns även en stor europeisk studie med svenskt deltagande (EORTC10994/BIG1-00) som undersökt värdet av docetaxel- och epirubicinbaserad behandling jämfört med epirubicin i kombination med 5-fluorouracil och cyklofosfamid där E och C i Sverige doserades utifrån leukocyttoxiciteten och gavs med G-CSF-stöd, så kallad doseskalerad FEC, (223). I övriga länder gavs FE<sub>100</sub>C i kontrollarmen. Hypotesen att p-53-status skulle kunna användas som en prediktiv faktor för respons på docetaxel kunde inte bekräftas. Skillnaden i pCR var inte signifikant: 26,5 % för docetaxelbehandling jämfört med 23,5 % för FEC. Däremot såg man en signifikant bättre progressionsfri överlevnad för docetaxel-gruppen, HR 0,85 p = 0,035. Total överlevnad var lika för båda grupperna. Även en brittisk studie med totalt 363 patienter har undersökt värdet av neoadjuvant docetaxel i kombination med doxorubicin i 6 cykler. Kontrollarmen innehöll doxorubicin och cyklofosfamid i 6 cykler. Man kunde dock inte påvisa någon signifikant skillnad i den patologiskt kompletta remissionsfrekvensen, 21 % respektive 24 %, inte heller såg man någon skillnad i antalet återfall efter 32 månader (224).

I en randomiserad studie med 524 patienter undersöktes det potentiella värdet av paklitaxel x 4 följt av FAC x 4 med FAC x 8 som kontroll (225). Sannolikheten för sjukdomsfri överlevnad vid 48 månader var 0,83 i FAC-standardarmen och 0,86 med paklitaxel – en skillnad som inte var signifikant. Sammantaget finns ett måttligt starkt stöd för att taxan ska ingå i neoadjuvant cytostatikabehandling.

I en randomiserad studie med 524 patienter undersöktes det potentiella värdet av paklitaxel x 4 följt av FAC x 4 med FAC x 8 som kontroll (225). Sannolikheten för sjukdomsfri överlevnad vid 48 månader var 0,83 i FAC-standardarmen och 0,86 med paklitaxel – en skillnad som inte var signifikant. Sammantaget finns ett måttligt starkt stöd för att taxan ska ingå i neoadjuvant cytostatikabehandling.

Om paklitaxel ges bör veckovis administration användas, vilket visats i en liten randomiserad studie (n = 258) där paklitaxel veckovis x 12 jämfördes med 4 cykler paklitaxel givet var 3:e vecka. Båda grupperna gavs sedan FAC x 4 varefter de opererades. Andelen med pCR var 28 % efter veckovis P jämfört med 16 % efter P givet var tredje vecka (226).

Att antracykliner och taxaner utgör basen i både den adjuvanta och neoadjuvanta cytostatikabehandlingen är allmänt accepterat. I regel har antracyklinbaserade cykler givits först och sedan de taxaninnehållande. I en översiktsartikel argumenterar författarna för den omvända sekvensen, det vill säga taxaner först följt av antracyklin (227). Sammanlagt 10 randomiserade adjuvanta och neoadjuvanta studier samt 3 retrospektiva visar att det inte i någon studie finns några nackdelar avseende effekt eller biverkningar med att ge taxanen först. De neoadjuvanta studierna tyder på att taxan först kan ge en högre andel pCR (227).

Nab-paklitaxel är albuminbundet paklitaxel vilket innebär att man inte behöver blanda läkemedlet med speciella lösningsmedel, man behöver inte heller ge steroider som premedicinering. I en randomiserad fas-3 studie som inkluderade drygt 1200 patienter randomiserades mellan nab-paklitaxel<sub>125</sub> dag 1, 8, 15, upprepat var tredje vecka, fyra cykler eller paklitaxel<sub>80</sub> dag 1, 8, 15, upprepat var tredje vecka (228). I båda armarna fortsatte man sedan med E<sub>90</sub>C<sub>600</sub> x 4. Till en början gavs nab-paklitaxel i dosen 150 mg/m<sup>2</sup> per behandlingstillfälle men dosen sänktes på grund av allt för mycket neurotoxicitet. Andelen med pCR var 38 % jämfört med 29 % för nab-P jämfört med P och denna skillnad var mer markerad i gruppen med trippelnegativa tumörer. Anemi och neurotoxicitet grad 3–4 var vanligare i nab-P-gruppen (228). I en separat publikation från samma studie studerades eventuella skillnader mellan nab-P<sub>150</sub> och nab-P<sub>125</sub> (229). Nab-paklitaxel 125 gav mindre toxicitet, framför allt neurotoxicitet grad 3–4 som förekom i 14,5 % jämfört med 8,1 % med den lägre dosen. Andelen pCR var likvärdig i gruppen som fått nab-P125

jämfört med nab-P150. I en nyligen publicerad metaanalys som baseras på 21 studier varav 3 är randomiserade (230) visar man att andelen som uppnår pCR är högre för nab-P jämfört med P men att andelen med perifer sensorisk neurotoxicitet också är högre med nab-P. Konklusionen blir att så länge man inte på ett övertygande sätt visat en långsiktig överlevnadsvinst kan inte någon generell rekommendation att gå över till nab-P ges.

Den tyska bröstcancergruppen har utfört en lång rad randomiserade kontrollerade studier inom det neoadjuvanta området. Största delen av dessa resultat från 7 studier med totalt 3 332 patienter finns samlade i en gemensam analys (231). Studien utgår från att pCR är starkt korrelerat till långtidsöverlevnad (210). Man fann att pCR var kopplat till antalet cytostatikabehandlingscykler; oddskvoten var 1,20 för varje 2 ytterligare kurer. Hög antracyklindos (OR 1,6) och hög taxandos (OR 1,6) och med kapecitabinnehåll (OR 1,62).

Den tyska studien GeparTrio (232) har tilldragit sig stort intresse med sitt nya koncept ”responsguidad neoadjuvant cytostatikabehandling”, vars resultat har lyft fram responsguidad neoadjuvant cytostatikabehandling. Totalt 2 072 patienter med primär bröstcancer gavs initialt 2 cykler med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) med 3 veckors mellanrum. Därefter följde utvärdering med ultraljud. Vid respons randomiserades kvinnorna mellan ytterligare 4 eller 6 cykler med TAC. De som inte svarat på TAC x 2 randomiserades mellan vinorelbin + kapecitabin (NX) som jämfördes med TAC x 4. Sjukdomsfri överlevnad var bättre för de med tidigt behandlingssvar som randomiserats till ytterligare TAC x 6 samt bland de som inte svarade tidigt på behandlingen och som hade randomiserats till NX. Fynden i GeparTrio måste dock konfirmeras i ytterligare en stor prospektiv randomiserad kontrollerad studie för att kunna slås fast som standardstrategi.

CREATE-X är en studie i den post-neoadjuvanta situationen som inkluderade 910 kvinnor som inte uppnått pCR efter neoadjuvant antracyklin- + taxanbehandling (233). De randomiserades mellan postop tillägg av kapecitabin (K) jämfört med ingen cytostatikabehandling, K gavs i dosen  $1250/m^2 \times 2$ , d1-14, med ny kur d22 x 6–8 cykler. Patienterna kunde också erhålla adjuvant strålbehandling och endokrin behandling, där sistnämnda gavs samtidigt med K. Efter fem år var den sjukdomsfria överlevnaden 74,1 % vs. 67,6 % (HR: 0,70; 95 % CI 0,53 to 0,92;  $p = 0,01$ ). Totalöverlevnaden efter fem år var också kliniskt- och statistiskt signifikant förbättrad, 89,2 % vs. 83,6 % (HR 0,59; 95 % KI, 0,39–0,90;  $P = 0,01$ ). Effekten var störst i den trippelnegativa subgruppen (233). Trots att resultaten är imponerande finns det omständigheter som gör att man inte kan införa tillägg av adjuvant K efter neoadjuvant cytostatika som rutin. Att ge  $K_{1250} \text{ mg} \times 2 \times \text{XIV}$  i 8 cykler är synes kanske inte realistiskt vid behandling av svenska patienter. Åtta cykler skulle också innebära att cytostatikabehandlingen pågår nästan ett år. Alternativet att ge K som en del av den initiala (neo-) adjuvanta behandlingen skulle eventuellt kunna ge motsvarande vinst men med kortare total behandlingstid. Vidare skulle kombinationen K och tamoxifen kunna ge ökad risk för tromboemboliska biverkningar. En annan aspekt är att studien genomförts i en asiatisk befolkning som kan skilja sig från kaukasiska grupper vad gäller möjlig skillnad i metabolism av 5-FU-liknande läkemedel, som skulle kunna resultera i skillnad i effekt och biverkningar. Det framstår därför som en möjlighet att avvakta den pågående CIBOMA/GEICAM-studien som har ett likartat upplägg innan konceptet införs som standard. I väntan på detta kan man ändå för patienter som har en påtagligt svag histopatologisk respons kombinerat med en initial högriskprofil överväga 6–8 kurer  $K_{1250} \times 2 \times \text{XIV}$  dagar.

## 12.1.6. Neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer

### *Trastuzumab*

Vid neoadjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer med cytostatika i kombination med anti-HER2-riktad behandling gäller samma resonemang som vid neoadjuvant cytostatika, alltså det finns inget skäl att tro att den vinst man ser på lång sikt avseende förbättrad sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad skiljer sig beroende på om läkemedlen ges pre- eller postoperativt.

Trastuzumab (T) har använts rutinmässigt tillsammans med cytostatika i den neoadjuvanta situationen sedan ett tiotal år. I en metaanalys som omfattar 5 studier med totalt 515 patienter såg man signifikant högre chans att uppnå pCR med tillägg av T till cytostatikabehandling, RR 1,85 (CI 95 % 1,39–2,46) (234). I den största enskilda studien (235) sågs även en förbättrad sjukdomsfri överlevnad efter 3 år på 71 % bland dem som behandlats med T och cytostatika mot 56 % för cytostatika enbart.

I en tysk studie av neoadjuvant behandling som inte kunde visa något tilläggsvärde av kapecitabin till E<sub>90</sub>C → docetaxel, ingick 445 kvinnor med HER2-positiv tumör (236). T gavs i denna studie *samtidigt med all cytostatikabehandling* och pCR uppnåddes hos 31,7 % av kvinnorna. Av intresse var att hjärttoxiciteten i den HER2-positiva gruppen inte skiljde sig från den HER2-negativa som inte fått T (237). I en amerikansk randomiserad multicenterstudie visade hjärttoxiciteten vid 24 veckor ingen skillnad mellan de som randomiserats till T samtidigt med epirubicin och de som fått sekvensen epirubicin först och sedan T (238). Studien visade dock ingen ökad effekt av att ge T tillsammans med epirubicin (238). Det betyder att risken för hjärtsvikt inte tycks öka när T kombineras med epirubicin medan nyttan med kombinationen är oklar. Dock visar resultat från registreringsstudien för T vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer en mycket god antitumoral effekt av doxorubicin och T (239), en kombination som dock inte används på grund av hög risk för hjärttoxicitet.

Sammantaget bör inte T generellt ges tillsammans med epirubicin eftersom en liten riskökning för hjärtbiverkningar inte helt kan uteslutas. Vid neoadjuvant behandling av LABC bedöms däremot denna potentiella riskökning vägas upp av den dåliga prognos som är knuten till LABC.

Två prospektiva och randomiserade neoadjuvanta studier visar att kemoterapi synes vara bättre än endokrin terapi, eller kemoterapi som tillägg, när man skall kombinera med anti-HER2 mediciner (240, 241). För den hormonreceptornegativa gruppen visar monoterapi med taxan till dubbel HER2-blockad att pCR-frekvensen ökade från 24,4 % till 78,6 % (241). För den ER-positiva gruppen var pCR-frekvensen med enbart trastuzumab plus endokrin terapi 10,1 %, TDM-1 enbart 32,5 % och TDM-1 plus endokrin terapi 34,1 % (240).

### *Dubbel HER2-receptorblockad*

I metaanalysen av Valachis och medarbetare undersöktes även kombinationen trastuzumab och lapatinib kombinerat med cytostatika jämfört med trastuzumab och cytostatika (4 studier, 779 patienter). Detta visade att kombinationen gav större chans till pCR med en riskkvot på 1,39 (95 % CI 1,20–1,63). Dock var lapatinib mer toxiskt än trastuzumab med mer diarré och hudbiverkningar. Risken att avbryta behandlingen i förtid var 3,5 gånger högre för lapatinib (242). I en av studierna (NeoALTTO) har även sjukdomsfri och total överlevnad rapporterats men dubbelblockad (T + lapatinib) visade sig inte vara mer effektivt än enkelblockad med T (243). Eftersom NeoALTTO är en relativt liten studie, n = 455, föreligger bristande power för att upptäcka en liten överlevnadsvinst. I den betydligt större adjuvanta studien ALTTO, n 8381, har man tidigare rapporterat att L som enkelblockad ger sämre effekt än T (denna behandlingsarm

fick avbrytas och alla patienter erbjöds trastuzumab). I en uppdatering med 4,5 års medianuppföljning var studien negativ även om man rapporterade en trend till förbättrad sjukdomsfri överlevnad för dubbelblockad med T+L jämfört med T-enkelblockad, HR 0,84 (95 % CI 0,70–1,02) (220). Sammantaget kan man dock inte rekommendera neoadjuvant behandling med trastuzumab + lapatinib.

Neoadjuvant dubbelblockad med trastuzumab och pertuzumab (P) har prövats i en randomiserad fas 2-studie (NeoSphere) med 4 armar som inkluderade 417 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer (244). Den högsta frekvensen pCR uppnåddes med docetaxel + T + P, 45,8 %. Motsvarande siffror för docetaxel i kombination med enkelblockad T eller P var 29,0 % respektive 24,0 %. Bland kvinnor som fick T + P utan cytostatika var pCR 16,8 % (244). Biverkningsprofilen för docetaxel + T + P skiljer sig inte markant från docetaxel + T, vanligaste biverkningar av grad 3–4 är neutropeni, febril neutropeni och diarré (244). Indikationen neoadjuvant behandling med docetaxel + T + P godkändes 2015 av både FDA och den europeiska läkemedelsmyndigheten utifrån hög andel med pCR. Ett av skälen till godkännandet var att en konfirmerande adjuvantstudie av dubbelblockad med T+P pågick. Den sistnämnda studien (APHINITY n = 4805), har nu publicerats och det primära effektmåttet visade en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad för dubbelblockad, HR 0,81 (95 % CI 0,66–1,00). Den absoluta förbättringen var dock bara i storleksordningen 1 % (219). Formellt stödjer dessa resultat värdet av pCR som proxyvariabel för långtidsresultat. Det gäller också i viss mån jämförelsen mellan resultaten i NeoALTTO och ALTTO, där HR med dubbelblockad (trastuzumab + lapatinib) gav en HR på 0,84 jämfört med trastuzumab enbart (215). Denna effekt var dock endast gränsvärdessignifikant.

Cytostatika med dubbelblockad (pertuzumab + trastuzumab eller lapatinib + trastuzumab) är alltså effektivare än standardbehandlingen cytostatika + trastuzumab med avseende på pCR. Lapatinib som tillägg till T adderar dock betydligt mer biverkningar än pertuzumab + T (219, 220)

### 12.1.7. Antiangiogenes-riktad neoadjuvant behandling

Två randomiserade studier som undersöker värdet av bevacizumab som tillägg till cytostatika vid primär bröstcancer har publicerats (245, 246). Den amerikanska studien omfattar 1 206 patienter. Patienterna randomiserades mellan tre olika cytostatikaregimer och också mellan bevacizumab eller inte, parallellt med de 6 första cytostatikakurerna (246). Tillägget av bevacizumab gav en måttlig ökning av andelen med pCR i bröstet: 34,5 % mot 28,2 % utan bevacizumab. Om pCR baserades på både bröst och lymfkörtlar var effekten inte signifikant: 27,6 % jämfört med 23,0 %. Tillägget av bevacizumab gav ökad frekvens biverkningar, hypertoni, nedsatt funktion av vänster hjärtkammare, hand-fotsyndrom och mukositet (245). Den andra studien visade större andel pCR med cytostatika + bevacizumab jämfört med cytostatika enbart, 18,4 % mot 14,9 % (246). Den ökade behandlingseffekten sågs i denna studie för den ”trippelnegativa gruppen” (246). Bröstbevarande kirurgi var möjlig hos 67 % av patienterna i båda grupperna. Tillägget av bevacizumab gav mer biverkningar: febril neutropeni, mukositet, hand-fotsyndrom, infektioner och hypertoni (246). Sammanfattningsvis finns stöd för att andelen pCR ökar något men den kliniska nyttan av detta återstår att bevisa.

Båda dessa studier har nu uppdaterats (245, 246), NSABP-studien visar med en medianuppföljning på 4,7 år att tillägget av bevacizumab gav en förbättrad total överlevnad (247), HR 0,65 (95 % konfidensintervall (CI) 0,49–0,88),  $p = 0,004$  medan effekten på sjukdomsfri överlevnad inte var signifikant. Både OS och DFS var sekundära effektvariabler. Den tyska studien presenterade uppföljningsdata efter 3,8 års medianuppföljning. Cytostatika med bevacizumab jämfört med cytostatika enbart gav ingen positiv effekt med ett HR mycket nära 1 för både DFS och OS (248). I en fas 2 studie inkluderades 215 kvinnor med bröstcancer (249). De randomiserades till nab-P veckovis x 12 med eller utan tillägg av bevacizumab. Samtliga patienter fick sedan AC x 6 givet var annan vecka med G-CSF-stöd. Andelen med pCR var signifikant högre bland de patienter som fått tillägg med bevacizumab, 36 % jämfört med 21 % men någon skillnad i total överlevnad sågs inte. I en subgruppsanalys sågs en mer markerad effekt bland trippelnegativa tumörer ( $n = 67$ ): 59 % versus 29 % (249).

Sammanfattningsvis finns stöd för att bevacizumab ger en måttlig ökning av andelen med pCR men också mer biverkningar. Den kliniska nyttan i form av förbättrad överlevnad är oklar. Tillägg av bevacizumab i den neoadjuvanta situationen kan alltså inte rekommenderas.

### 12.1.8. Endokrin neoadjuvant behandling

Om man överväger primär eller neoadjuvant endokrin behandling ska man dessförinnan alltid utföra grov- eller mellannålsbiopsi för att på ett säkert sätt fastställa att tumören är ER-positiv. Att ge primär endokrin behandling till äldre sköra kvinnor i stället för kirurgi har studerats i ett antal studier. Begreppet primär endokrin behandling ska användas när man inte planerar för senare kirurgi eller strålbehandling. Primär endokrin behandling har sammanfattats i en metaanalys (250) som visade att tamoxifenbehandling inte ger någon statistiskt signifikant försämring av överlevnaden jämfört med kirurgi men att chansen till lokal kontroll försämras med TAM enbart. Författarna rekommenderar att primär endokrin behandling endast ska erbjudas kvinnor med ER-positiva tumörer som bedömts som inoperabla vid en multidisciplinär konferens. I en översiktsartikel angavs responsfrekvensen till 33–68 % vid primär tamoxifenbehandling (251).

Vid neoadjuvant endokrin behandling av primär bröstcancer är målet i regel att öka chansen till bröstbevarande kirurgi samtidigt som biverkningsprofilen är gynnsam jämfört med vid neoadjuvant cytostatikabehandling. Aromatashämmare (AI) har i flera neoadjuvanta studier jämförts med TAM. I p024-studien randomiserades 337 kvinnor till 4 månaders behandling med letrozol jämfört med TAM (252). Den kliniska responsen var 55 % för letrozol och 36 % för TAM, och andelen som kunde genomgå bröstbevarande kirurgi var större i letrozol-gruppen, 45 %, jämfört med TAM, 35 %.

Anastrozol har jämförts med TAM i två studier. IMPACT-studien inkluderade 330 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer där den kliniska responsen efter 12 veckors endokrin behandling var likartad, 37 % för anastrozol jämfört med 36 % för TAM (253). Andelen med bröstbevarande operation var större efter anastrozol, 44 %, jämfört med 31 % för TAM. I PROACT-studien randomiserades 314 kvinnor mellan anastrozol och TAM, båda i 3 månader (254). Andelen kliniska responser var 36 mot 26 % men skillnaden var inte statistiskt signifikant,  $p = 0,07$ . Däremot var andelen som kunde genomgå bröstbevarande operation signifikant högre för anastrozol jämfört med TAM, 43 % jämfört med 31 %.



Slutligen har även exemestan jämförts med TAM som neoadjuvant behandling. Studien omfattade totalt 151 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer där klinisk respons uppnåddes hos 76 % i exemestan-gruppen jämfört med 40 % i tamoxifen-gruppen. Även bröstbevarande kirurgi var vanligare efter exemestan, 37 % jämfört med 20 %. Det ska påpekas att denna studie aldrig har publicerats som referee-granskad full artikel.

Sammanfattningsvis kan med stor säkerhet slås fast att AI är effektivare som neoadjuvant behandling av postmenopausal ER-positiv bröstcancer än TAM.

## 12.2. Aktuella frågeställningar

Tidigare har antalet randomiserade fas 3-studier i den adjuvanta situationen dominerat medan studier av neoadjuvant behandling av lokalt avancerad bröstcancer och neoadjuvant behandling för operabel sjukdom varit relativt få. På senare år har detta svängt och antalet studier där man ger neoadjuvant medicinsk behandling har ökat. Orsaken är förstås att neoadjuvanta studier ger en möjlighet till olika analyser av biologiska markörer i primärtumören och relatera deras uttryck till effekten av den givna behandlingen, inkluderande korttidsexpositions försök. Detta är ett högtintressant forskningsfält som sannolikt kommer att få en fortsatt och ökad betydelse. Ett specifikt behandlingsområde som bör nämnas är den nu snabbt expanderande immunbehandlingen inom onkologin. Till exempel har PD-1 checkpoint hämmaren pembrozulimab i kombination med standard neoadjuvant cytostatikabehandling visat ett tydligt tilläggsvärde för framför allt den trippelnegativa gruppen, pCR frekvensen ökade från 20 % till 60 % ([255](#)). Denna synnerligen intressanta behandlingsprincip studeras för närvarande i en randomiserad fas III-studie som neoadjuvant behandling.

Utöver att behandlingsprediktiva markörer fortsätter att ha en central roll, kommer nya studier också att försöka ta fram effektiva behandlingar till de individer som svarat mindre bra på gängse neoadjuvanta behandlingar det som numera kallas den post-neoadjuvanta situationen.

Utöver att behandlingsprediktiva markörer kommer att studeras kommer sannolikt nya studier också att försöka identifiera individer som svarar mindre bra på gängse behandlingar för att kunna erbjuda alternativa och potentiellt bättre behandlingsstrategier i den post-neoadjuvanta situationen.

## KAPITEL 13

# Kirurgisk behandling

## Sammanfattning

- Kirurgen intar en framträdande roll i bröstcancerbehandlingen och är för de flesta patienter det första steget i den multimodala behandlingen.
- Kirurgisk radikalitet ska i görligaste mån kombineras med ett bra funktionellt och kosmetiskt resultat. Uppfylls inte dessa mål genom primär kirurgi är neoadjuvant behandling för att minska tumörstorleken eller onkoplastikkirurgisk teknik tänkbara alternativ ([se rekommendationer för rekonstruktiv kirurgi i avsnitt 13.8](#)). Indikationen för neoadjuvant behandling är i dag utvidgad och utöver stadium beaktas även tumörens biologi ([se kapitel 12](#)).
- För ungefär hälften av bröstcancerfallen leder primär kirurgi, enbart eller i kombination med lokal strålbehandling, till livslång tumörfrihet.
- Bröst- och axillpreparatet används som underlag för närmare tumörbiologiska analyser för att diagnostisera, karakterisera och stadieindela tumören. Denna information ligger till grund för prognosbedömningar och adjuvanta behandlingsbeslut. Vid neoadjuvant behandling ska en grovnålsbiopsi från primärtumören tas innan behandlingen påbörjas för att bestämma invasivitet och tumöregenskaper.
- Vid palpabla axillkörtlar eller ultraljudsmässigt patologiska lymfkörtlar bör finnålsbiopsi tas före den definitiva planeringen av kirurgi.

## Faktaruta

- Bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling mot kvarvarande bröstvävnad är en säker kirurgisk behandlingsmetod och resulterar i samma överlevnad som mastektomi, men med en högre risk för lokalt återfall (++++).
- Bröstbevarande kirurgi är en etablerad metod efter neoadjuvant cytostatikabehandling (+++).
- Stadiindelning av axillens lymfkörtlar är standardförfarande i samband med kirurgi i bröstet och utförs i dag som sentinel node-biopsi (++++).
- Stadienedelning av axillens lymfkörtlar utförs med sentinel node-biopsi före start av neoadjuvant behandling hos patienter utan fastställda axillmetastaser (+++).
- Axillutrymning utförs vid preoperativt fastställda axillmetastaser och vid makrometastaser i sentinel node (+++).
- Axillutrymning utförs inte hos patienter med mikrometastaser i sentinel node som planeras för bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling (+++).
- För patienter med mikrometastaser i sentinel node som planeras för mastektomi är värdet av axillutrymning oklart och inklusion av dessa patienter rekommenderas i en svensk prospektiv klinisk studie (+++).

<b>Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer</b>	
Unifokala och multifokala tumörer där det är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat med kliniskt fri axill (+++) (A).	Partiell mastektomi + sentinel node-biopsi alternativt neoadjuvant behandling*.
Unifokala och multifokala tumörer där det inte är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat med kliniskt fri axill (++++) (A).	Mastektomi*; ** + sentinel node-biopsi alternativt neoadjuvant behandling*.
Verifierade axillmetastaser*** (B).	Partiell mastektomi + axillutrymning eller modifierad radikal mastektomi alternativt neoadjuvant behandling. Patienterna kan även inkluderas i en klinisk prospektiv studie ( <a href="http://sffb.se">http://sffb.se</a> )
T2- (trippelnegativ och HER2 positiv), T3- eller T4-cancer eller kliniskt avancerat tumörstatus i axillen (körtlar fixerade mot varandra eller mot bröstkorgsväggen) (+++) (A).	Neoadjuvant cytostatikabehandling (+-anti-HER2 mediciner), endokrin behandling enligt <a href="#">kapitel 12</a> och <a href="#">kapitel 14</a> . Individuellt anpassad kirurgi.
Fjärrmetastaser vid diagnostillfället (C).	Palliativ kirurgi. Individuellt anpassad kirurgisk strategi.

\* Neoadjuvant behandling kan övervägas för att möjliggöra bröstbevarande ingrepp.

\*\* Vid mastektomi bör man överväga rekonstruktion när det finns förutsättningar för det, och informera patienten om alternativen. Se rekommendationer för [rekonstruktiv kirurgi i avsnitt 13.8](#).

\*\*\* Kliniskt eller ultraljudsmässigt misstänkta lymfkörtlar ska biopsieras före operation. Om biopsin är negativ kan man göra sentinel node-biopsi. Kliniskt misstänkta körtlar ska avlägsnas oavsett om de färgar in eller inte.

<b>Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer</b>	
Sentinel node-negativ, unifokal tumör (++++) (A).	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd
Sentinel node-negativ, multifokal tumör (++++) (B).	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd
Sentinel node-positiv, makrometastas > 2 mm (+++) (A).	Axillutrymning eller inklusion i studie <a href="http://sffb.se">http://sffb.se</a>
Sentinel node-positiv, mikrometastas 0,2–2 mm (+++) (B).	Ingen ytterligare axillkirurgi vid bröstbevarande kirurgi inklusive strålbehandling, vid mastektomi inklusion i studie <a href="http://sffb.se">http://sffb.se</a>
Sentinel node-negativ, ITC < 0,2 mm (+++) (B).	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd

### 13.1. Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi med partiell mastektomi

Flera randomiserade studier har jämfört bröstbevarande kirurgi med mastektomi med eller utan borttagande av pectoralismuskulaturen (256-262). Dessa studier, som nu har en betryggande uppföljningslängd, lämnar underlag för flera slutsatser:

Bröstbevarande kirurgi (partiell mastektomi följt av postoperativ strålbehandling) är ett säkert medicinskt alternativ till mastektomi för unifokala tumörer med jämförbar överlevnad oavsett behandling (257, 259, 262). I Sverige opereras idag därför 77 % av alla patienter med unifokala tumörer med bröstbevarande kirurgi (263). Eftersom bröstbevarande behandling endast studerats för unifokala tumörer är det viktigt att preoperativt utesluta multifokalitet med mammografi, alternativt ultraljud eller MRT vid röntgentäta bröst, när bröstbevarande kirurgi övervägs. Tumörens övre storleksgräns för bröstbevarande kirurgi är inte säkert fastställt, men studierna har inkluderat få patienter med tumörer större än 4 cm (257, 259). Samtliga studier har också använt en indikationsgräns där relationen mellan tumörens och bröstets storlek ska vara sådan att lokalt radikalt syftande kirurgi kan genomföras med gott kosmetiskt resultat.

Ju mer extensiv kirurgi som har gjorts, desto mer minskar risken för lokala återfall postoperativt, både med och utan tillägg av strålbehandling (till exempel vid en jämförelse mellan mastektomi och kvadrantektomi respektive lumpektomi är risken för lokala återfall mindre vid mer omfattande kirurgi) (257, 262).

Postoperativ strålbehandling mot det kvarvarande bröstet är standardbehandling. Flera stora randomiserade studier har entydigt visat att andelen lokala återfall ökar om strålbehandling utesluts efter partiell mastektomi (264). I den senaste versionen av Oxford-gruppens metaanalys ser man dessutom en bröstcanceröverlevnadsvinst i storleksordningen 3,8 %, total överlevnad 3,0 % efter 15 år (265). Att avstå från att ge strålbehandling vid tidig bröstcancer bör endast göras inom ramen för studier. Den acceptabla frekvensen för lokala återfall är arbiträr men bör inte överstiga 1 % per år. Risken för lokala återfall är högre hos yngre personer, och här bör kompletterande boost ges vid strålbehandling mot operationsområdet. För att underlätta

lokalisering av tumörbädden bör sårhålan clipsmarkeras. Se [kapitel 14, Postoperativ strålbehandling](#).

Bröstbevarande kirurgi bör övervägas efter neoadjuvant cytostatika eller endokrin behandling (downstaging, var god se [kapitel 12](#)). Det finns inte någon skillnad i överlevnad mellan patienter som mastektomerats eller genomgått bröstbevarande kirurgi efter neoadjuvant behandling, och med modern multimodal behandling är risken för lokalrecidiv efter bröstbevarande kirurgi jämförbar för patienter som primärt opererats eller fått neoadjuvant behandling ([266](#)). Indikering av tumörområdet före start av behandling är viktigt och ska göras för alla patienter.

### 13.1.1. Marginaler vid bröstbevarande kirurgi

Det råder ingen internationell konsensus beträffande definitionen av lokal radikalitet vid bröstbevarande kirurgi, men de initiala randomiserade studierna som jämförde mastektomi med bröstbevarande kirurgi använde definitionen ”tumour on ink” och denna definition har därför alltmer accepterats ([267](#)). En noggrann histopatologisk undersökning av samtliga tumörmarginaler är dock viktig. Denna underlättas om kirurgen tydligt markerar vad som är olika resektionsytor, och orienterar preparatet så att patologen kan avgöra hur resektionen är gjord. Preparatröntgen rekommenderas för såväl palpabla som icke-palpabla tumörer. De flesta studier visar att risken för lokala återfall ökar om resektionsmarginalen är involverad av tumören ([268-271](#)), men det finns undantag ([272](#)). Var gränsen för tillräcklig marginal går är dock oklart. Olika studier har använt olika definitioner, < 1 mm, < 2 mm och < 5 mm. Man kan dock inte se något tydligt mönster för när risken för lokala återfall ökar respektive minskar. En rimlig konklusion är att vid partiell mastektomi peroperativt excidera tumören med cirka 1 cm makroskopisk marginal, verifierad med preparatröntgen, *och att indikationen för reexcision är tumörväxt i resektionsranden* (”tumour on ink”) enligt definitionen som använts i de randomiserade studierna ([267, 273-275](#)).

Även efter neoadjuvant behandling kan ovanstående definition av radikalitet tillämpas vid bröstbevarande kirurgi ([266, 276](#)) och excision av hela tidigare tumörområde behövs inte. Vid komplett remission av primärtumören finns ingen entydig rekommendation om hur stort område som ska excideras, men initial clipsmarkering med omkringgivande område motsvarande 3 x 3 cm föreslås excideras.

Förutsättningar som ökar risken för icke-radikal kirurgi är diagnostiska ingrepp utan preoperativ cancerdiagnos, tumörstorlek (T2 jämfört med T1), multifokalitet och mammografisk diagnos av mikroförkalkningar liksom efter neoadjuvant behandling ([276-278](#)). Histopatologisk diagnos av lobulär cancer och DCIS försvårar även primärt radikal kirurgi vid partiell mastektomi ([277](#)). När man väljer operationsmetod för primär kirurgi och reoperation för icke-radikal partiell mastektomi kan man därför väga in dessa faktorer i beslutet mellan partiell mastektomi respektive reexcision och mastektomi (B). Effekten av preoperativ utredning med MR är ännu oklar avseende val av primär operationsmetod (mastektomi eller partiell mastektomi) i bröstet liksom reoperationsfrekvens.

Risken för lokala återfall påverkas också av en rad tumörfaktorer liksom ålder, och både risken för och tiden till lokalt återfall påverkas av tillägg av adjuvant behandling ([275, 279](#)).



## 13.2. Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi

Andelen mastektomier har successivt minskat på grund av minskad tumörstorlek vid diagnos, bland annat beroende på mammografisk screening och neoadjuvant behandling bör också resultera i en ökning av frekvensen bröstbevarande kirurgi. Mastektomi är ett fullgott alternativ till bröstbevarande behandling med postoperativ strålbehandling och intar fortfarande en viktig plats i behandlingsarsenalen vid flera indikationsområden:

- Om patienten själv önskar mastektomi, även om bröstbevarande kirurgi kan vara ett säkert alternativ.
- Vid kontraindikation till postoperativ strålbehandling.
- Vid kliniskt eller mammografiskt multicentriska tumörer och tumörer där bröstpreparatet efter ett försök till partiell mastektomi visar en utbredd växt av tumör mikroskopiskt i flera resektionsränder.
- Om storleksrelationen mellan tumören och bröstet är sådan att ett bra estetiskt resultat inte kan åstadkommas med partiell mastektomi.
- Vid lokalt återfall efter tidigare partiell mastektomi följt av postoperativ strålbehandling. Ett nytt bröstbevarande ingrepp kan övervägas om patienten inte tidigare fått strålbehandling mot bröstet. Det finns dock inga randomiserade studier som ligger till grund för vilken kirurgisk behandling som är mest lämplig vid lokala återfall.
- Vid inflammatorisk tumör eller annan T4-tumör efter neoadjuvant behandling.
- Vid stora tumörer som progredierar under neoadjuvant behandling är kirurgisk behandling alltid ett alternativ. Plastikkirurgisk kompetens kan vara nödvändig för att uppnå maximal radikalitet och hudtäckning.
- Vid profylaktiska operationer är mastektomi med eller utan omedelbar rekonstruktion enda alternativet.

Patienter som genomgår mastektomi ska i samband med planering av det bröstkirurgiska ingreppet informeras om möjligheten till direkt- och senrekonstruktion. För vidare diskussion om mastektomi i samband med omedelbar eller sen rekonstruktion, se [avsnitt 13.8, Rekonstruktiv kirurgi](#).

Betydelsen av resektionsmarginalerna har även diskuterats vid mastektomi. Marginalens storlek är också vid mastektomi ottydligt definierad och varierar mellan olika studier. Risken för återfall tycks dock vara ökad om marginalen är snäv, speciellt om strålbehandling inte getts. Kompletterande strålning av bröstkorgsväggen kan således rekommenderas om det finns tumör i anslutning till resektionsranden efter mastektomi och reexcision inte bedöms som möjlig (280). För indikationer hänvisas till [kapitel 14, Postoperativ strålbehandling](#).

## 13.3. Kirurgisk behandling av axillen

Att undersöka axillstatus ger prognostisk information och vägledning om valet av adjuvant behandling. Axillkirurgi är därmed framför allt ett diagnostiskt ingrepp (281-284). Axillutrymning var tidigare standardingrepp för staging av axillen, men detta har nu ersatts av sentinel node-biopsi.

Klinisk lymfkörtelstatus har låg sensitivitet och specificitet (285). Tumörkaraktäristika och kliniska data om tumören räcker inte för att identifiera patienter med lymfkörtelpositivitet (286). Inte heller är modern bilddiagnostik med ultraljud tillräckligt säker för att vara enda stagingmetod av axillen (287). Axillutrymning har en hög sensitivitet, 97–98 %, för att detektera metastaser, men den terapeutiska effekten är inte lika tydlig som för den primära bröstkirurgin. En utebliven eller dåligt genomförd axillkirurgi med få körtlar kan leda till att man underskattar tumörstadiet, vilket får konsekvenser för den adjuvanta behandlingen (288).

Axillutrymning skyddar mot lokalt tumörfåfall i axillen och för en del patienter finns antagligen en överlevnadsvinst med behandling mot axillen (281, 282, 289, 290). För detta talar också att en minskning av lokoregionala återfall är associerad med förbättrad överlevnad (291, 292).

Axillkirurgi medför armsjuklighet med risk för lymfödem, smärta, rörelseinskränkning med mera (293–296). Uppgifterna om prevalensen armsjuklighet hos axillutrymda varierar, men sannolikt har omkring 20–30 % av patienterna subjektive arm besvär postoperativt. Graden av armbesvär ökar med ingreppets omfattning och ytterligare om strålbehandling ges mot axillen.

I dag är sentinel node-biopsi vid bröstcancer rutin som stagingmetod av axillens lymfkörtlar för patienter med kliniskt fri axill. Metoden innebär att den första lymfkörteln som dränerar brösttumören (sentinel node) identifieras med hjälp av en radioaktiv isotop och blå färg samt palpation (297), och analyseras med fryssnittsteknik under operationen eller vid definitivt PAD. Endast om körteln innehåller metastatiska cancerceller utförs axillutrymning enligt tabellen ovan, men om körteln är frisk lämnas axillen utan ytterligare kirurgi. Kompletterande axillutrymning ska medföra att totalt minst tio lymfkörtlar undersöks. Sentinel node-tekniken har utvärderats i en rad valideringsstudier som visat hög identifieringsfrekvens och hög sensitivitet (298–305). Korttidsuppföljning av enbart sentinel node-opererade patienter har visat en låg armsjuklighet (306–308) och låg andel axillåterfall (308–315), vilket även bekräftats i en randomiserad studie som jämfört sentinel node-biopsi med axillutrymning (316). Den första randomiserade jämförelsen mellan sentinel node-biopsi och konventionell axillutrymning visar efter nära fyra års uppföljning inga axillåterfall och likvärdig överlevnad mellan grupperna (317).

Mot denna bakgrund och med de svenska erfarenheterna (304, 305, 315, 318) rekommenderas därför nu sentinel node-biopsi som enda stagingprocedur som standard för patienter med en negativ sentinel node och unifokal primärtumör (A). Vid multifokala tumörer rekommenderas i dag staging med sentinel node-biopsi eftersom de senaste systematiska översikterna visar att detektionsfrekvensen och den falskt negativa andelen är jämförbara med sentinel node-biopsi vid unifokala tumörer (319).

Sentinel node är som regel lokaliserad i axillen, men kan i vissa fall, oftast hos medialt belägna tumörer, förekomma på andra lokalisationer, företrädesvis parasternalt. Frekvensen parasternalt belägna sentinel node-körtlar (SLN) varierar 5–16 %, mest beroende på om isotopen injiceras subkutant eller djupt peritumoralt (320). Värdet av att identifiera parasternala SLN är dock oklart men är sannolikt mycket litet och utförs i dag inte rutinmässigt i Sverige.

Intraoperativ analys av SLN sker med fryssnitt och hematoxylineosinfärgning som uppvisar en sensitivitet på 75–80 % (321, 322). Det är främst förekomst av mikrometastaser ( $\leq 2$  mm) i SLN som förbises vid fryssnitt med hematoxylineosinfärgning. Både seriesnittning av SLN och undersökning med immunohistokemi medför att man upptäcker en ökad frekvens av mikrometastaser i körteln. Cirka 10 % fler fall med positiva axillkörtlar identifieras med denna teknik. Vid vissa typer av bröstcancer, till exempel lobulär bröstcancer, kan immunohistokemisk undersökning av lymfkörtlar vara av värde för att upptäcka metastaser. Man börjar mer och mer gå ifrån intraoperativt fryssnitt av sentinel node eftersom den är benign hos de flesta patienter,

och då värdet av ytterligare axillkirurgi vid tumörceller i SLN minskar enligt redovisning i tabell. Dessutom är fryssnittsmetoden både tids- och resurskrävande.

Den prognostiska betydelsen av mikrometastaser har ifrågasatts, men resultat från den svenska kohortstudien talar för att prognosen vid mikrometastaser kan jämföras med den vid makrometastaser. Fynd av mikrometastaser bör därför medföra samma prognostiska bedömning som av makrometastaser och är framför allt en markör för risken för fjärrecidiv och en indikation för adjuvant systembehandling (323).

## 13.4. Kirurgi vid lokoregionala återfall och metastaserande sjukdom

### 13.4.1. Kirurgi vid lokoregionala återfall

Mastektomi är standardbehandling vid isolerade lokala återfall i bröstet efter bröstbevarande kirurgi (A). I de fall postoperativ strålbehandling inte har getts, kan förnyad bröstbevarande kirurgi övervägas även om evidens saknas från kontrollerade studier (B). I samband med bröstoperation bör även en förnyad axillstaging utföras med sentinel node-biopsi oavsett om patienten tidigare är opererad med axillutrymning eller sentinel node-biopsi (B) (324).

Sentinel node-biopsi efter tidigare axillkirurgi har en lägre detektionsfrekvens, men motsvarande falskt negativa andel, och bedöms tillföra väsentlig information inför valet av system- och strålbehandling. Om sentinel node inte återfinns hos patienter som tidigare genomgått axillutrymning, rekommenderas att man avstår från axillutrymning.

Bröstkorgsåterfall och återfall i axillen kan behandlas kirurgiskt för att uppnå lokal kontroll. För att uppnå kirurgisk radikalitet tillämpar man ofta rekonstruktiv teknik och använder hjälpmedel som lokala lambåer eller hudtransplantat. Strategin för behandling bör diskuteras vid multidisciplinära konferenser där det finns både onkologisk kompetens och kompetens för rekonstruktion, där man också bör diskutera huruvida en neoadjuvant behandlingsstrategi bör användas för att man in situ ska kunna evaluera effekten av de valda medicinerna.

I samband med diagnosen av lokoregionala återfall bör en metastasscreening utföras eftersom ungefär 25–30 % av patienterna med lokala återfall har samtidiga fjärrmetastaser och ytterligare en tredjedel av dessa kommer att få fjärråterfall (A) (325). För att minska risken för nya lokoregionala återfall och fjärråterfall bör systemisk behandling erbjudas efter radikalt syftande kirurgi och eventuell strålbehandling även vid isolerade lokoregionala återfall. Endokrin behandling med TAM för hormonkänsliga lokala återfall minskar såväl risken för lokala återfall som sjukdomsåterfall med 10 respektive 21 % (326). Systembehandling med cytostatika minskar risken för såväl återfall som död hos patienter med isolerade lokoregionala återfall oavsett hormonreceptorstatus, även om effekten är mest uttalad hos patienter med hormonreceptornegativa återfall (327).

### 13.4.2. Tumörreducerande kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom

Om kirurgisk reduktion av brösttumören påverkar överlevnaden vid fjärrmetastaser är omdiskuterat, men några studier talar för att man kan ha en viss effekt av att avlägsna primärtumören även när fjärrmetastaser finns redan vid diagnostillfället och andra studier har inte kunnat påvisa någon effekt av mastektomi på överlevnaden (328, 329). Det är en betydande del



av patienterna som erbjuds kirurgi vid metastaserad sjukdom och därför kan man inte dra några säkra slutsatser av effekten av mastektomi på överlevnaden ([328](#)).

Mastektomi kan vara indicerad som palliation vid hudnära eller ulcererade tumörer av hygieniska skäl och för att minska smärta och obehag för patienten.

Angående kirurgi av fjärrmetastaser hänvisas till [kapitel 22, Behandling av oligometastaser](#).

## 13.5. Kirurgisk behandling vid ductal cancer in situ

Ductal in situ (DCIS) diagnostiseras oftast som en asymtomatisk förändring vid hälsokontrollen med mammografi och utgör cirka 10 % av all bröstcancer i Sverige. Kirurgisk excision av förändringen i bröstet följer de principer som gäller för invasiv bröstcancer, och partiell mastektomi följt av strålbehandling kan erbjudas alla patienter där radikal excision av förändringen är möjlig med bevarad kosmetik (A). Indikationerna för postoperativ strålbehandling presenteras i [kapitel 14](#).

Det saknas randomiserade studier som jämför partiell mastektomi och mastektomi avseende effekten på överlevnad och lokala återfall vid DCIS. DCIS har dock en högre risk för lokalt återfall vid bröstbevarande kirurgi än invasiv cancer och därför rekommenderas en större marginal (> 2 mm) vid partiell mastektomi än vid invasiv bröstcancer.

Mastektomi är förstahandsvalet vid utbredda förändringar av DCIS och omedelbar rekonstruktion ska övervägas för alla patienter som inte har någon kontraindikation för detta ingrepp (A).

Stadieindelning av axillen med sentinel node-biopsi rekommenderas när grovnålsbiopsin påvisat DCIS med nucleargrade 3, eftersom en betydande andel av dessa uppgraderas till invasiv cancer i det definitiva PAD-utlåtandet (A). Vid accidentellt fynd av radikalt exciderad DCIS på definitivt PAD behöver man inte utföra axillstaging.

## 13.6. Nya utvecklingslinjer för bröstbevarande kirurgi

### 13.6.1. Bröstbevarande kirurgi och onkoplastisk kirurgi

I samband med kirurgisk excision av stora tumörer eller tumörer på ogynnsamma lokaliseringar kan det vara aktuellt att omforma bröstvävnaden lokalt eller tillföra vävnad för att kunna utföra bröstbevarande kirurgi i stället för mastektomi. Om bysten är stor kan en tumöroperation med samma teknik som vid reduktionsplastik och en samtidig reduktion av det kontralaterala bröstet förbättra förutsättningarna för ett gott estetiskt resultat och symmetri. [Se avsnitt 13.8.2](#).

## 13.7. Utvecklingslinjer för axillkirurgi

### 13.7.1. Avstå från kompletterande axillutrymning vid positiv sentinel node

Sentinel node-biopsi är etablerat som standardingrepp i samband med primär kirurgi för invasiv bröstcancer, men det saknas långtidsuppföljning av patienter som opererats med enbart sentinel node. En annan fråga som ifrågasätts är om man behöver utrymma axillen efter en positiv sentinel node-biopsi.

Två internationella studier har publicerats som randomiserat patienter med metastaser i sentinel node-biopsi till axillutrymning eller ingen ytterligare kirurgi, men båda studierna har avbrutits i förtid på grund av dålig inklusionstakt. Resultaten efter 9 respektive 6 års uppföljning antyder dock att risken för återfall inte är högre i gruppen där man avstått från axillutrymning än i den grupp där axillen utrymts (330-332). En svensk kohortstudie ”Senomic” startades 2014 där patienter med mikrometastaser i sentinel node-biopsi kommer att inkluderas oavsett operationsmetod i bröstet eller typ av adjuvant behandling. Dessa patienter kommer inte att genomgå kompletterande axillutrymning eller strålbehandling mot axillen. För patienter som genomgått bröstbevarande kirurgi är studien nu färdiginkluderad, medan patienter som planeras för mastektomi fortfarande kan inkluderas. Studieprotokollet återfinns på <http://sffb.se>. ESMO guidelines rekommenderade redan 2015 att man avstår från kompletterande axillutrymning vid diagnos av mikrometastas i sentinel node för patienter som opererats med bröstbevarande kirurgi som planeras för postoperativ strålbehandling och kan genomföra rekommenderad adjuvant systembehandling (B) (333). Denna rekommendation tillämpas nu även i Sverige sedan den svenska studien är stängd för patienter som planeras för bröstbevarande kirurgi.

För patienter med makrometastaser i sentinel node pågår i Sverige sedan 2015 en multicenterstudie ”Senomac” som inkluderar patienter med maximalt två stycken makrometastaser i sentinel node för randomisering till axillutrymning eller ingen ytterligare axillkirurgi. Studieprotokollet återfinns på <http://sffb.se/wp/>.

En nyligen avslutad randomiserad EORTC-studie ”Amaros” har jämfört strålbehandling mot axillen med axillutrymning efter diagnos av metastas i sentinel node hos 4806 patienter. Efter 6 års uppföljning medförde strålbehandling mot axillen samma goda regionala kontroll som vid axillutrymning och lägre sjuklighet avseende armödem noterades för strålbehandlingsarmen (334). Även effekten på sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad var jämförbar i de båda studierna. Resultaten från studien har börjat tillämpas internationellt och strålbehandling mot axillen används därför i vissa länder som ett behandlingsalternativ till kompletterande kirurgi vid makrometastas i sentinel node.

#### 13.7.1.1. Sentinel node-biopsi i samband med neoadjuvant behandling

Sentinel node-biopsi har studerats både före och efter neoadjuvant behandling. Fördelen med att göra sentinel node-biopsi före behandlingen är att stadiindelningen blir korrekt. För patienter med kliniskt negativ axill finns i dag stöd för att sentinel node-biopsi före systembehandlingen har samma detektionsfrekvens och falskt negativa andel som primär kirurgi (335, 336). I en nyligen publicerad svensk prospektiv multicenterstudie har tillförlitligheten av sentinel node-biopsi i anslutning till neoadjuvant behandling utvärderats (337, 338). Studien var tvådelad; i den första delen av studien gjordes sentinel node-biopsi hos patienter med kliniskt lymfkörtelnegativ sjukdom före den neoadjuvanta behandlingen och axillutrymning efter avslutad neoadjuvant behandling (337). I den andra delen av studien inkluderades patienter med cytologiskt verifierad lymfkörtelmetastas före start av neoadjuvant behandling och sentinel node-biopsi utfördes efter avslutad neoadjuvant behandling följt av en kompletterande axillutrymning (338).

Den publicerade studien av patienter med kliniskt körtelnegativ sjukdom visar att sentinel node-biopsi före start av neoadjuvant behandling är en säker staging metod med hög tillförlitlighet och metoden rekommenderas därför (B) (337). För patienter med metastaser i sentinel node bör axillen utrymmas i samband med bröstoperationen, medan de patienter som har en benign sentinel node före den neoadjuvanta behandlingen kan behandlas som vid primär kirurgi (B) (335, 336). För patienter med initialt benign sentinel node, men med tydlig tumörprogress under

neoadjuvant behandling kan dock axillutrymning övervägas i samband med bröstets kirurgi. Om sentinel node-biopsi före neoadjuvant behandling påvisar fynd av makrometastas kan patienten inkluderas i SENOMAC-studien och randomiseras till axillutrymning eller inte efter avslutad systembehandling. För patienter med mikrometastas i sentinel node-biopsi före neoadjuvant behandling kan de erbjudas inklusion i SENOMIC-studien.

Sentinel node-biopsi efter neoadjuvant behandling vid preoperativ känd körtelpositiv sjukdom före neoadjuvant behandling visade i den svenska studien låg detektions frekvens och högre falsk negativ kvot, varför man rekommenderar axillutrymning efter avslutad neoadjuvant behandling (B) (338). Studien visade också att om sentinel node biopsi utföres efter neoadjuvant behandling bör man få ut fler än två sentinel node för att minska risken för falsk negativ körtel för att kunna avstå från axillutrymning vid benign sentinel node (338). Dessa resultat stämmer väl överens med internationella resultat (336). Sentinel node-biopsi efter neoadjuvant behandling hos initialt körtelpositiva patienter bör därför ytterligare utvärderas under svenska förhållanden innan metoden rutinmässigt införs. Sentinel node-biopsi utförd såväl före som efter systembehandling har en låg detektionsfrekvens och rekommenderas inte (336, 338).

## 13.8. Rekonstruktiv kirurgi

### Sammanfattning

- Onkoplastisk kirurgi (OPB) är ett begrepp inom bröstcancerkirurgin där man gör cancerkirurgi med plastikkirurgiska tekniker. Avsikten är att förbättra kosmetiken med bevarad onkologisk säkerhet och att kunna bespara vissa kvinnor en mastektomi.
- OPB får inte interferera med eller fördröja den onkologiska behandlingen.
- OPB förutsätter ett nära samarbete mellan bröst- och plastikkirurg och det multidisciplinära teamet.
- Korrigering av det kontralaterala bröstet för att få symmetri kan erbjudas vid behov. God bröstsymmetri ger bättre kroppsuppfattning och minskad psykosocial sjuklighet och ökad livskvalitet.
- Alla kvinnor som genomgår en mastektomi ska informeras om möjligheten till rekonstruktion.
- Vid mastektomi kan bröstet rekonstrueras med implantat eller kroppsegen vävnad i samband med bröstcanceroperationen eller i ett senare skede.
- Vid tidigare strålbehandling eller planerad postoperativ strålbehandling bör rekonstruktion med implantat utföras med försiktighet och patienten ska informeras om risk för komplikationer och eventuellt sämre estetiskt resultat.
- Direktrekonstruktion med egen vävnad görs med försiktighet om strålbehandling är planerad postoperativt.
- Senrekonstruktion med egen vävnad antingen enbart eller i kombination med implantat är att föredra om patienten tidigare blivit strålbehandlad. Även denna typ av rekonstruktioner har risk för sämre resultat.
- Risken för lokala återfall är inte större efter direktrekonstruktion med enbart implantat än efter enkel mastektomi.
- Jämförelser mellan olika rekonstruktionsmetoder och tidpunkt för rekonstruktion avseende patientnöjdhet, kosmetik och onkologisk säkerhet saknas till stor del.

### Slutsatser med evidensgradering

- Med OPB går det att få ett bättre estetiskt resultat vid bröstbevarande kirurgi utan att äventyra den onkologiska säkerheten och besparar vissa kvinnor en mastektomi (++)
- God bröstsymmetri ger bättre kroppsuppfattning, minskad psykosocial sjuklighet och ökad livskvalitet (++)
- Risken för lokala återfall är inte större efter direktrekonstruktion med enbart implantat än efter enbart mastektomi. (++)
- Vid tidigare strålbehandling bör rekonstruktion med implantat utföras med försiktighet på grund av ökade komplikationsrisk såsom kapselkontraktur och sämre kosmetik (+++)
- Planerad postoperativ strålbehandling efter direktrekonstruktion med implantat eller lambå innebär en ökad risk för kapselkontraktur, fettnekros och sämre kosmetik (++)

### Rekommendationer

- OPB ska alltid ingå i planeringen av kirurgisk behandling av bröstcancer (A).
- Det är av yttersta vikt att patienten är väl insatt i planeringen av den kirurgiska behandlingen och att patientens egen önskan beaktas (A).
- Vid mastektomi ska patienten alltid informeras om möjligheten till direkt- eller senrekonstruktion (A–B).
- Kontralateral korrigerande vid bröstcancerkirurgi görs med beaktande av planerad eller tänkbar onkologisk behandling och under förutsättning att patienten är normalviktig och inte röker. Patienter informeras om komplikationsrisker till exempel ärrbildning och sensibiliseringsnedsättning på friska sidan (B–C).
- Direktrekonstruktion med implantat i kombination med strålbehandling ökar risken för komplikationer men är inte kontraindicerat (B–C).
- Direktrekonstruktion med implantat kan utföras i många fall och ökar varken risken för eller försvårar upptäckten av lokala återfall (B).
- Direktrekonstruktion är kontraindicerat vid avancerad, inflammatorisk bröstcancer (A).
- Övervikt och rökning är relativa kontraindikationer vid all rekonstruktionskirurgi (B).
- Rekonstruktiv kirurgi med implantat ska utföras på plastikkirurgisk enhet eller en bröstenhet med specifik kompetens inom rekonstruktionskirurgi vilket också förutsätter en stor volym av patienter (B).
- Rekonstruktiv kirurgi med egen vävnad ska utföras på enhet med plastikkirurgisk kompetens (A).

Bröstrekonstruktioner efter mastektomi har utförts sedan 1970-talet. Initialt gjordes rekonstruktionerna ett eller flera år efter mastektomin, så kallad senrekonstruktion. Sedan 1980-talet har andelen rekonstruktioner som görs vid samma operation som cancerkirurgin ökat, så kallad omedelbar rekonstruktion eller direktrekonstruktion. Rekonstruktioner görs med implantat, kroppsegen vävnad eller med en kombination av dessa.

Det nyare begreppet onkoplastisk bröstkirurgi (OPB) beskriver cancerkirurgi med rekonstruktiva tekniker. Här kombineras plastikkirurgisk teknik för att anpassa volym, form och symmetri med modern cancerkirurgi. OPB innebär att man kan avlägsna en större volym bröstvävnad med ett gott kosmetiskt resultat och så att mastektomi i många fall kan undvikas. I begreppet OPB ingår omformning genom mobilisering av bröstvävnad och körteladaptation eller utnyttjande av lokala lambåer. Olika typer av bröstförminskningstekniker kan utnyttjas för att uppnå symmetri (339). Preoperativ cellgiftsbehandling kan i vissa fall skapa förutsättningar för bröstbevarande kirurgi där man initialt bedömt att mastektomi varit indicerat (210, 340). Den multidisciplinära teamkonferensen (MDT) bör inkludera plastikkirurg eller kirurg med god kunskap om OPB och rekonstruktion.

#### 13.8.1. Känsломässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion

Ungefär en tredjedel av alla mastektomerade kvinnor har kvarstående psykosocial sjuklighet i form av nedsatt självkänsla, sömnproblem, ökad ångest, depression, störd kroppsuppfattning eller sexuella problem (341-344). De psykosociala besvären är sannolikt lägre hos de kvinnor som genomgått bröstbevarande kirurgi, men det saknas randomiserade studier som bekräftar detta

([341](#), [342](#), [345](#)). Såväl direkt- som senrekonstruktion ger förhöjd självkänsla och förbättrad livskvalitet jämfört med enbart mastektomi hos kvinnor som önskar rekonstruktion ([343](#), [344](#), [346](#), [347](#)). I en svensk randomiserad studie fann man inga skillnader i livskvalitet eller kosmetisk tillfredsställelse mellan tre olika metoder vid senrekonstruktion.

Jämförelser mellan direkt- och senrekonstruktion avseende psykiska reaktioner försvåras av att patienterna befinner sig i olika faser av sjukdomsförloppet. Sammanfattningsvis tyder forskning på att bröstrekonstruktion, både direkt eller senare, leder till minskad psykosocial sjuklighet och förhöjd livskvalitet. Under de senaste åren har validerade formulär tagits fram som bättre kan mäta och utvärdera resultaten efter rekonstruktion ([348](#)).

### 13.8.2. Onkoplastisk kirurgi vid bröstbevarande kirurgi

Bröstbevarande kirurgi i kombination med strålbehandling är den dominerande behandlingsmetoden vid primär bröstcancer idag. I metoden, som beskrevs på 70-talet, ingår att bröstvävnaden mobiliseras runt det exciderade området och försluts för att få en god kosmetik ([349](#)). Idag har man ytterligare förfinat kirurgin för att uppnå bättre kosmetik genom OPB vilket definieras som en kombination av radikal cancerkirurgi med hjälp av plastikkirurgiska tekniker. Detta innebär att man med bröstbevarande kirurgi kan uppnå bättre radikalitet på exempelvis centrala tumörer, på större tumörer i mindre bröst som kräver större omflyttning av vävnad samt vid samtidig reduktion av bröstvolym i samband med cancerkirurgi hos patienter med makromasti. Bröstbevarande kirurgi kräver förtrogenhet med både plastikkirurgiska och rent tumörkirurgiska tekniker. I de flesta fall bedöms det kosmetiska resultatet efter bröstbevarande kirurgi som gott till acceptabelt av både patienter och läkare ([350-352](#)). Det kosmetiska resultatet beror bland annat på tumörstorlek i förhållande till bröstvolym samt tumörens lokalisation i bröstet ([353](#)). Om mindre än 15 % av bröstets volym tas bort är sannolikheten för goda kosmetiska resultat hög ([354](#)). Bröstbevarande kirurgi, särskilt vid omfattande OPB, kräver noggrann planering och information till patienten. Nya operationstekniker måste förankras inom det multidisciplinära teamet och samtidigt utvärderas ur både onkologisk och kosmetisk synpunkt.

Studier visar att man med OPB teknik kan undvika mastektomi med bättre kosmetik och livskvalitet. Däremot finns inga prospektiva randomiserade studier som visar att OPB skulle vara säkrare ur onkologisk synpunkt jämfört med traditionell bröstbevarande kirurgi ([355-360](#)).

Det kosmetiska resultatet efter strålbehandling blir bättre om bröstet är litet ([361-363](#)). Det är möjligt att dosplaneringen av den postoperativa strålbehandlingen hos patienter med stor byst underlättas om bröstet förminskats. Att vid en bröstbevarande operation rotera eller flytta vävnad bör studeras med avseende på onkologisk säkerhet men också avseende på det kosmetiska resultatet vid strålbehandling. Ytterligare en aspekt är att vi inte vet hur omformningstekniker påverkar möjligheten att göra en andra sentinel node-biopsi vid ett eventuellt återfall.

Mindre volymdefekter kan förslutas efter mobilisering och suturering av vävnaden ([349](#)). Bröstkörteln mobiliseras främst genom att lösa körteln från bröstmuskeln. Vid större volymdefekter eller när tumören är belägen inom bröstets centrala, mediala och nedre delar krävs ofta förutom en mobilisering av körteln en omflyttning av vävnad. Detta sker med lokala lambåer eller tekniker som vid reduktionsplastik. Sutureteknik, incisionens placering och längd samt adaptation av körtelvävnaden påverkar slutresultatet ([356-358](#)).

Anpassad reduktionsplastik vid tumörer i nedre delen av bröstet kan som exempel ge god kosmetik i över 90 procent av fallen ([359](#), [360](#)). Vid stora resektioner kan en operation av det kontralaterala bröstet ge förbättrad symmetri och förhindra snedbelastning. Risken för postoperativa komplikationer vid bröstbevarande kirurgi är generellt liten men är ökad hos tidigare strålade patienter, överviktiga och rökare. Vid alla typer av bröstoperationer där omformning av bröstvävnaden ingår är också risken ökad ([364](#)). Det är också viktigt att informera om risken för nedsatt sensibilitet efter större kirurgi i bröstet.

### 13.8.3. Kirurgisk korrektion efter bröstbevarande kirurgi

Korrektion av ett dåligt kosmetiskt resultat efter bröstbevarande kirurgi kan vara tekniskt krävande, särskilt om strålbehandling getts mot den kvarvarande bröstvävnaden. Fettransplantation, Z-plastiker, reduktionsplastik eller anpassad latissimus dorsi-lambå är exempel på tekniker för att korrigera deformiteter efter bröstbevarande kirurgi och strålbehandling ([356](#), [365-367](#)). Med tanke på strålbehandlingen måste man beakta den ökade risken för postoperativa komplikationer och avancerad korrektion kräver ofta plastikkirurgisk specialistkompetens. Mammografi inte äldre än 3 månader ska finnas till hands innan bröstkorrigerande operation utförs.

### 13.8.4. Rekonstruktion efter mastektomi

Valet att göra mastektomi baseras bland annat på tumörstorlek i förhållande till bröstvolym, tumörlokalisering, multifokalitet och patientens eget val. Vid återfall efter tidigare bröstbevarande kirurgi och strålbehandling rekommenderas också mastektomi. Traditionell mastektomi innebär att man avlägsnar vårtgårdskomplexet med anpassad mängd hud. Dissektionen av hudlambåerna görs i nivå med Scarpas fascia och hela bröstvävnaden avlägsnas i nivå med pectoralisfascian. Alla kvinnor som mastektomerats ska informeras om möjligheten till rekonstruktion.

Vårt- och vårtgårdsbevarande mastektomi utförs framför allt i samband med profylaktiska mastektomier och samtidig rekonstruktion där kvinnan själv avgör om hon vill spara vårta och vårtgård med beaktande av den lilla ökade risken för cancer det innebär. Hos patienter med bröstcancer tas som regel vårtgårdskomplexet bort. Det finns en ökande trend för så kallad bröstvårtebevarande mastektomi där vårtgårdskomplexet sparas. En generell rekommendation är då att tumören ska vara belägen två till tre centimeter från bröstvårtan och att all vävnad under vårtgårdskomplexet ska avlägsnas samt att det vid operationen tas separat fryssnitt från området under bröstvårtan ([368](#)). Det finns en mängd studier som konkluderar att metoden är säker om man selekterar sina patienter omsorgsfullt men några samstämmiga kriterier är inte framtagna. Det saknas randomiserade studier och den studien med högst vetenskapliga kvaliteten är en retrospektiv matchad kohortstudie från Karolinska universitetssjukhuset ([369](#)). Vårt- och vårtgårdsbevarande mastektomi vid bröstcancer bör alltid diskuteras preoperativt vid MDT konferens.

Vid rekonstruktion återskapas bröstets volym och form med implantat, kroppsegen (autolog) vävnad eller en kombination av dessa metoder. För att uppnå symmetri kan man behöva korrektionsoperera det andra bröstet. Planerad onkologisk behandling eller planerad genetisk utredning, vilka kan påverka handläggningen av det kontralaterala bröstet, tas i beaktande vid valet att göra en korrektion i samband med bröstcanceroperationen eller senare. Patienten ska också informeras om risken för komplikationer så som ärrbildning och sensibilitetsnedsättning vid operation på den friska sidan.

Rekonstruktionsmetod anpassas efter individuella förhållanden, såsom tidigare given strålbehandling, patientens kroppsbyggnad, annan sjuklighet eller riskfaktorer samt patientens önskemål. Rekonstruktion med egen vävnad (stjätkad-, fri- eller perforantlambå), utförs på enhet med plastikkirurgisk kompetens. Rekonstruktion efter mastektomi kan ske antingen i samband med canceroperationen (direktrekonstruktion) eller genom senrekonstruktion vid separat operation. I Sverige varierar andelen kvinnor med bröstcancer som genomgår direktrekonstruktion efter mastektomi från några få procent till mer än 20 procent mellan olika regioner (INCA 2012). Andelen kvinnor som genomgår en senrekonstruktion varierar sannolikt också nationellt men är inte registrerat i Sverige. En nationell enkätstudie (SweBRO) kommer att belysa denna fråga.

Rekonstruktion med implantat försvårar inte möjligheten att hitta lokala återfall (370-378) men om så är fallet efter lambåkirurgi är osäkert. Det finns indikationer på att senrekonstruktion med egen vävnad kan ge en ökad risk för återfall (379) och nya svenska studier är på gång för att studera detta närmare. Jämförelser mellan olika rekonstruktionsmetoder och tidpunkt för rekonstruktion avseende patientnöjdhet, kosmetik och onkologisk säkerhet saknas i stort sett helt och hållet (380).

#### 13.8.4.1. Rekonstruktionsmetoder efter mastektomi

Samtliga nedan beskrivna tekniker är möjliga vid direkt- respektive senrekonstruktion. Patientspecifika faktorer bör vara avgörande för val av rekonstruktionsmetod. Alla kvinnor bör informeras om de olika metoderna och de olika tidsscenarierna.

Vid direktrekonstruktion görs lämpligen en hudsparande alternativt bröstvårtebevarande mastektomi för att spara patientens ursprungliga brösthud. Detta ger bättre kosmetiskt utseende utan ökad risk för lokalt återfall (381, 382).

#### 13.8.4.2. Rekonstruktion med implantat

Vid implantatbaserad bröstrekonstruktion placeras proteserna oftast submuskulärt. Vid direktrekonstruktion med implantat kan permanenta implantat användas hos kvinnor med mindre bröstvolym och bra vävnadskvalitet. Ibland väljs expander teknik vid direktrekonstruktion till exempel för att avlasta cirkulationen i hudlambåerna eftersom expanderteknik möjliggör successivt tånjande av vävnaden. Detta kan ge större slutvolym (372). Det finns expanderbara proteser som kan användas som en en-stegsrekonstruktion och förbli hos patienten men det är vanligare att använda sig av ett två-stegsförfarande där expandern fylls på till önskad volym och därefter byts mot beständigt implantat. Påfyllningstiden är olika lång beroende på lokala patientförutsättningar. Expanderar har antingen en subkutan påfyllnadsnippel eller en integrerad påfyllningsport. Integrerad port kan påverka möjligheterna till strålbehandling varför man bör försäkra sig om dessa förutsättningar när man väljer expander.

Korrigerande av implantatläget kan behövas vid ett senare tillfälle och kan med fördel kombineras med bröstvårterekonstruktion. Vid implantatbaserad senrekonstruktion används i princip alltid en expander. Expanderingsperioden är oftast något längre men i övrigt liknar förfarandet ovan beskrivna expander till implantat rekonstruktion. Symmetri vid enkelsidig implantatrekonstruktion kan vara svår att uppnå särskilt vid senrekonstruktion med implantat.



#### 13.8.4.3. Rekonstruktion med implantat kombinerat med vävnadsmatrix eller nät

För att bättre kunna återskapa ett bröst med en mer naturlig form samt ge bättre förutsättningar för permanent implantat utan separat vävnadsexpansion kan man använda sig av vävnadsmatrix (Acellulärt dermalt matrix, ADM) eller nät. ADM är i dagsläget dyrt och man har visat en ökad komplikationsfrekvens med denna teknik ([383](#)). Dessutom är effekten dåligt utvärderad vilket påtalades i en översiktsartikel 2015 där man rekommenderade en noggrann prospektiv dokumentering av all ADM-kirurgi för att möjliggöra bra retrospektiva analyser ([384](#)). En svensk randomiserad multicenterstudie för att utvärdera metoden pågår, och en holländsk randomiserad studie på 140 patienter är avslutad men ännu inte publicerad.

Vävnadsmatrixet eller nätet sys in som en förlängning av bröstmuskeln vilket skapar ett större utrymme för implantatet och därmed bättre möjligheter för att använda ett permanent silikonimplantat. Vävnadsmatrix kan ha olika ursprung och kommer från till exempel gris- eller kalvhud. Vid tillverkningsprocessen bearbetas vävnaden så att man bland annat avlägsnar celler involverade i avstötningsreaktioner. Det finns även syntetiska nät på marknaden. För dessa saknas på motsvarande sätt som för ADM-studier som beskriver dess för- och nackdelar och komplikationsfrekvens.

Vid ptotiska bröst och samtidigt planerad reduktion av bröstet kan en denuderad dermis lambå användas för att täcka den inferiora delen av implantatet. Effekten av detta är inte vetenskapligt studerat.

#### 13.8.4.4. Rekonstruktion med stjälkade lambåer med eller utan implantat

Metoderna används framför allt på strålbehandlade patienter eller patienter som har vävnadsbrist efter mastektomi. Metoderna kan även vara ett alternativ för vävnadstäckning vid excision av utbredda lokala metastaser. Teknikerna nedan kan användas för att rekonstruera hela bröst eller delar av bröst vid bröstbevarande kirurgi och kan vid behov kombineras med implantat.

- Fasciokutan lambå, till exempel lateral torakodorsal lambå (så kallad killambå eller "Göteborgslambå") med samtidig implantatinläggning ([385](#)).
- TDAP (thoracodorsal artery perforator) eller LICAP (lateral intercostal artery perforator) lambåer är exempel på lambåer från ryggen/flanken som baseras på ett litet perforantkärl och roteras in i bröstdefekten med intakt cirkulation.
- Latissimus dorsilambå (LD-lambå) – är en så kallad stjälkad muskulokutan lambå med vävnad från ryggen inkluderande muskel +/- olika utsträckning av hud och fett. Kan användas som en minilambå vid partiella mastektomier men även som en total autolog rekonstruktion om mycket subkutan vävnad tas med i lambån, så kallad extended LD-lambå ([386](#), [387](#)). Kan kombineras med samtidig implantatinläggning för volymökning ([388](#), [389](#)).
- Bukadvancement lambå – rekrytering av vävnad från buken genom friläggning och mobilisering och ommodulering. Ingen specifik cirkulation.

#### 13.8.4.5. Rekonstruktion med fri lambå

Rekonstruktion med autolog vävnad är ett bra alternativ om patienten tidigare fått strålbehandling då risken för kapselkontraktur är högre vid implantatrekonstruktion med risk för ett mindre gott estetiskt resultat/smärta och rörelseinskränkning. Senrekonstruktion med fri lambå möjliggör att hud tillförs i tillägg till volym för att återskapa bröstet. Fri lambå är också ett alternativ vid direktrekonstruktion framför allt vid profylaktiska mastektomier men också för

lågriskspatienter som till exempel vid utbredd DCIS eller vid låg risk för postoperativ strålning. Det vanligaste tagstället för fri lambå vid bröstrekonstruktion är buken (se nedan).

- DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforator-lambå) ([390](#), [391](#)) är exempel på fri lambå liksom SIEA (superficial inferior epigastric artery) ([392](#)), GAP (gluteal artery perforator) ([392](#)) och TMG (transverse musculocutaneous gracilis) ([393](#)). Fri lambå är avancerade operationer som kräver mikrokirurgisk kompetens. Postoperativt innebär DIEP- och SIEA-lambå mindre risk för bukväggsproblem jämfört med den äldre TRAM-lambå som innefattar rectusmuskulaturen.
- TRAM-lambå (transversell rectus abdominis muskulokutan lambå) innebär att bröstet rekonstrueras med hud, fett och muskelvävnad från buken. Det utförs antingen som en stjätkad lambå ([394](#)) eller med mikrokirurgisk teknik, så kallad fri TRAM ([395](#)). Risken för bukväggsbräck är fem till tio procent och en tredjedel drabbas av en svaghet/buktning av främre bukväggen. Denna teknik används i stort sett inte i Sverige idag.

Lambåkirurgi ger patienten nya ärr på tagstället men de autologa rekonstruktionerna ger ett mer följsamt bröst med en naturlig form som åldras i samklang med patienten. Vävnad kan tas för buken eller från andra delar på kroppen. Individuella förutsättningar så som tidigare kirurgi i området, tillgång till lokalvävnad, önskan om ärr m.m. är vägledande vid val av tagställe. Övervikt och rökning är riskfaktor för sårhelingsproblem inom all kirurgi och så även rekonstruktiv bröstkirurgi.

Lokala återfall efter mastektomi med rekonstruktion sitter i tre fjärdedelar av fallen intra- eller subkutant i ärrområdet medan övriga engagerar muskel eller skelett i thoraxväggen ([370](#), [371](#), [396](#)). Vid tillförsel av egen vävnad för rekonstruktion kan upptäckten av ett återfall försvåras eller fördröjas. Hur stor klinisk betydelse detta har är inte känt då det saknas vetenskapliga data.

#### 13.8.4.6. Bröstvårterekonstruktion

Bröstvårterekonstruktion görs genom ingrepp i lokalanestesi. Till exempel kan mamilltopp från det kontralaterala bröstet (så kallad nipple sharing) användas eller en lokal hudlambå för rekonstruktion Vårtgården kan återskapas med ett fullhudstransplantat från ljumsken alternativt med en tatuering. Detta ingrepp kombineras vid behov med sekundär justerings/symmetriserande kirurgi.

#### 13.8.4.7. Fettransplantation

Transplantation av kroppseget fett kan användas för att förbättra utseendet och/eller vävnadsegenskaper efter bröstcanceroperationer. Fettransplantation har visats sig förbättra vävnadskvaliteten i strålbehandlad vävnad, vilken då blir mer elastisk och mindre benägen att ge besvär ([397](#)). Metoden används för att korrigera ojämnheter och volymskillnader och kan behöva upprepas ([398](#)). Att återskapa ett helt bröst med fettransplantation är möjligt men betydligt mer komplicerat och kräver specialutrustning och upprepade operationer. Fettransplantation efter mastektomi anses säkert medan studier kring fettransplantation efter bröstbevarande kirurgi in i kvarvarande körtelvävnad, visat motsägelsefulla resultat ([399-401](#)). Det anses att det bör ha gått minst två år efter sektorresektionen innan fettransplantationen utförs och det ska finnas en mammografi pre-operativt som inte är äldre än 3 månader. Det vetenskapliga stödet för fettransplantation är svagt då data från randomiserade studier och långtidsuppföljning saknas men studier pågår internationellt ([402-406](#)). Vad avser stamcellsförstärkta fettransplantationer till

bröstdefekter så visar in vitro studier på en potentiellt ökad risk för cancer, varför den här sortens fettransplantationer bara bör utföras inom ramen för studier ([407](#)).

Fettransplantationer på kvinnor med *BRC1* eller *2* mutation eller annan starkt ökad risk för bröstcancer bör inte utföras. Övriga riskfall bör diskuteras på MDT ([406](#)).

#### 13.8.4.8. Fördelar och nackdelar med olika metoder vid direktrekonstruktion

Hos tidigare strålbehandlade patienter bör direktrekonstruktion med enbart implantat utföras med stor försiktighet då risken för kapselkontraktur har rapporterats vara hög och rekonstruktionsförlust sker i cirka 25 procent av fallen ([408](#)). Hos patienter där strålbehandling kan bli aktuellt postoperativt efter primärrekonstruktion med implantat föreligger också en ökad risk för kapselkontraktur och rekonstruktionsförlust. Detta innebär dock inte att man måste avstå från direktrekonstruktion med implantat i dessa fall men att patienten måste informeras noggrant om riskerna och komplikationsprofilen. Kapselkontraktur kan ge ett försämrat kosmetiskt resultat, smärta och ökad risk för infektion vilket kan medföra att patienten måste opereras med kapselklyvning med byte av implantat. I sämsta fall måste implantatet tas bort ([372](#), [409-415](#)). I en jämförande studie av patienter med bilaterala implantatrekonstruktioner där ena sidan strålats fanns dock ingen större skillnad vad gäller patientens tillfredsställelse mellan sidorna trots en högre grad av kapselkontraktur och komplikationer på den strålade sidan ([376](#), [416](#)). Liknande resultat visades i en svensk multicenterstudie där mer än 700 kvinnor som genomgått direktrekonstruktion med implantat studerades. Förlust av implantatet efter 5 år uppskattades ske hos 10,4 procent av icke strålade, hos 28,2 procent med tidigare strålning och hos 25,2 procent av de som strålats postoperativt. Minst en oplanerad reoperation skedde hos 44 procent av de icke strålade och hos 66 respektive 59 procent av de med tidigare eller postoperativ strålbehandling ([408](#)).

Majoriteten av patienterna är nöjda efter direktrekonstruktion med implantat ([408](#), [416](#)). Vid direktrekonstruktion med implantat är risken för postoperativa komplikationer något ökad jämfört med senrekonstruktion ([417](#)) men direktrekonstruktion har inte visats fördröja starten av adjuvanta behandling på ett statistiskt signifikant sätt ([375](#), [418-421](#)). Patienterna måste informeras om risken för komplikationer och reoperationer. Konvertering till rekonstruktion med egen vävnad kan ske i ett senare skede. Direktrekonstruktion med implantat har inte visat sig ge högre risk för återfall eller bröstcancerdöd ([375](#), [422](#)).

Vid direktrekonstruktion med egen vävnad kan postoperativ strålbehandling också ge en ökad risk för fettnekros, fibros och lambåkontraktur. Detta kan orsaka deformation och asymmetri ([411](#), [422-424](#)) varför indikationen för direktrekonstruktion måste anpassas till planerad eller tänkbar onkologisk behandling ([425](#)). Patientnöjdhet vid direktrekonstruktion med lambå anses hög och komplikationsfrekvensen varierar mellan 20 och 40 procent där den vanligaste komplikationen är försenad sårsläkning. Oplanerad reoperation akut sker i omkring 10 procent av fallen vid de flesta centra och lambåförlust, det vill säga förlust av bröstrekonstruktion rapporteras på de flesta center vara mellan 1 och 3 % ([426](#)).

Långtidsresultat efter implantatkirurgi har enligt en studie visat successivt försämrad symmetri över tiden ([409](#)). Kvaliteten på själva implantaten utvecklas dock hela tiden, såväl till form som ytskikt varför dessa resultat är svårvärderade. Egen vävnad ger en mer bestående symmetri då form och volym bättre följer kvinnans åldrande och eventuella viktförändring ([409](#), [427](#)). I en nyligen publicerad studie från USA redovisades bättre patientnöjdhet efter rekonstruktion med egen vävnad jämfört med implantat ett år efter en direktrekonstruktion ([428](#)).

I en retrospektiv matchad studie där rekonstruktion med implantat och egen vävnad jämfördes avseende kostnader var totalkostnaden jämförbar. På kort sikt kostade en stor lambå-operation mer men implantatkirurgen var behäftad med högre kostnader för sekundära operationer ([429](#)).

#### 13.8.4.9. Riktlinjer för när direkt- och senrekonstruktion vid mastektomi kan tillämpas

Alla kvinnor som genomgår mastektomi ska informeras om möjligheten till rekonstruktion (se [avsnitt 13.1](#)). Beslut om direktrekonstruktion bör alltid förankras på MDT konferens. Det finns en stor mängd data som talar för att direktrekonstruktion med hudsparande teknik är onkologiskt säkert och kosmetiskt värdefullt. Om patienten inte ska få strålbehandling och andra kontraindikationer inte föreligger kan direktrekonstruktion med samtliga rekonstruktionsmetoder utföras. Vid val av rekonstruktionsmetod bör förutsättningarna för ett gott resultat, patientens önskemål vägas in i den medicinska bedömningen. Generellt gäller att rekonstruktiv kirurgi bör ske på bröstcentra med stor erfarenhet och bred kompetens av rekonstruktiv kirurgi. Direktrekonstruktion med implantat kan göras av rekonstruktionsutbildade bröstkirurger eller plastikkirurger. Direktrekonstruktion med egen vävnad kräver plastikkirurgisk kompetens. För bästa resultat bör denna kirurgi ske i samarbete mellan bröst- och plastikkirurg.

Kontraindikationer för rekonstruktion är lokalt avancerad sjukdom, psykisk instabilitet eller oförmåga att förstå vad ingreppet innebär och samt dess risk- och komplikationsprofil. Relativa kontraindikationer är fetma (BMI mer än 30), rökning, annan samsjuklighet där till exempel läkemedel kan påverka sårhäkning eller risker vid förlängd operationstid.

Kontraindikationer och relativa kontraindikationer skiljer sig inte mellan direktrekonstruktion och senrekonstruktion. När det gäller tidpunkt för rekonstruktion finns sparsamt med evidens för vilket som ger bäst kosmetiskt resultat eller mest nöjda patienter på sikt.

Senrekonstruktion efter mastektomi där ingen strålning har getts kan utföras när det är medicinskt rimligt och när patienten är mogen. Har patienten strålats bör man dock avvakta minst tolv månader efter avslutad behandling på grund av vävnadstekniska skäl ("ärrmognad"). Traditionellt har man rekommenderat att avvakta med senrekonstruktion tills den största risken för lokalt återfall förloppet ([430](#)). Det har sagts vara två år för implantatkirurgi och tre år för lambåkirurgi men denna policy ifrågasätts mer och mer.

Att randomisera patienter till olika metoder och framför allt till olika tidpunkter för rekonstruktionskirurgi är inte enkelt. Det pågår studier i Malmö där randomisering mellan expander och DIEP lambå rekonstruktion jämförs. Resultaten finns ännu inte tillgängliga. Vi vill flagga för det nationella initiativ genom SweBCG som tagits för att studera resursanvändning/kostnader samt patientnöjdhet 5, 10 och 15 år efter mastektomi, med eller utan rekonstruktion.

#### 13.8.4.10. Profylaktisk mastektomi vid ärftlig bröstcancer

En speciell patientgrupp är kvinnor med ärftligt betingad hög risk att utveckla bröstcancer. I första hand är det kvinnor med en konstaterad mutation i *BRC1*- eller *BRC2*-generna. Men det innefattar också de kvinnor där genetisk utredning visar en sannolik autosomalt dominant nedärvning av bröstcancer risk utan konstaterad mutation. En del av dessa kvinnor väljer efter onkogenetisk konsultation att utföra bilateral profylaktisk mastektomi och då ofta med direktrekonstruktion. Även här är det mycket viktigt att informera om de olika rekonstruktionsmetoderna som finns. En bilateral profylaktisk mastektomi beräknas minska risken för att insjukna i bröstcancer med minst 90 procent ([se kapitel 19](#)). Många kvinnor väljer att spara värdgårdskomplexet. Det är då viktigt att vara radikal vid körtelexcisionen och avlägsna

all vävnad under vårtgårdskomplexet. En provexcision från under vårta-vårtgård kan analyseras separat histopatologiskt. Profylaktiska mastektomier på friska och ofta relativt unga kvinnor bör göras på enheter med erfarenhet av alla typer av rekonstruktioner och endast efter genomgången utredning på en onkogenetisk enhet. Ett nationellt register för dessa patienter är under uppbyggnad. Avseende indikationer för bilateral mastektomi hänvisas till [kapitel 10](#).

### 13.8.5. Lymfödembehandling – kirurgiska metoder

Vid lymfödem vid bröstcancer bör patienten få optimal information och kompressionsbehandling tidigt. Vissa fall där kvarvarande volymökning föreligger trots optimal kompressionsbehandling kan vara aktuella för fettsugning. Denna behandling har visat mycket goda långtidsresultat men kräver livslång kompressionsbehandling ([431](#)). Behandlingen bör ske inom ramen för studier och utförs för närvarande i Sverige endast i Malmö.

#### 13.8.5.1. Mikrokirurgiska metoder

Internationellt är mikrokirurgisk behandling av lymfödem i form av lymfkörteltransferering eller lymfatiko-venösa anastomoser (LVA) ett växande område. Dessa tekniker avser påverka funktionen av lymfsystemet och därmed minska vätskekomponenten i lymfödemet. De har därmed ingen effekt på den fettomvandlade eller fibrotiska komponenten. Mikrokirurgisk behandling fodrar därmed att ödemet inte stått allt för länge så att ödemet fibrosomvandlats. Detta innebär att ödem som förelegat flera år troligen inte är lämpade för mikrokirurgisk behandling. Målet med behandlingen är att avsluta eller reducera kompressionsbehandlingens omfattning. Det saknas dock studier som systematiskt utvärderar effekten av mikrokirurgisk behandling vid lymfödem eller där man kan särskilja de olika behandlingsdelarnas inverkan på resultaten. Mikrokirurgisk lymfödembehandling av det här slaget ska därför endast ske inom ramen för studier, vilket pågår i Stockholm och Uppsala ([432](#), [433](#)).

## 13.9. Anaplastiskt storcellslymfom relaterat till bröstimplantat

2011 fann man en relation mellan bröstimplantat och en ovanlig form av T-cellslymfom. I dag finns cirka 400 fall rapporterade i världen. Med tanke på omfattningen av kvinnor med bröstimplantat är det en mycket ovanlig diagnos. Av vikt att veta är att om någon med bröstimplantat söker för en plötsligt påkommen svullnad av bröstet och man finner ett serom så ska detta utredas med specifika markörer CD30 och cell cytologi med den specifika frågeställningen ALCL ([434](#), [435](#)). Behandlingen är kirurgi och avlägsnande av implantat samt hela kapseln ([436](#)). Dödsfall har rapporterats, varav ett i Sverige.

## KAPITEL 14

# Postoperativ strålbehandling

## Sammanfattning

- För invasiv bröstcancer finns starkt vetenskapligt stöd för att postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi minskar risken för återfall med hälften, RR = 0,52, och minskar den bröstcancerspecifika dödligheten med en sjättedel, RR = 0,82 (437) (++++).
- Efter mastektomi finns också data med starkt vetenskapligt stöd för att strålbehandling minskar de lokala återfallen som första händelse med tre fjärdedelar och förbättrar överlevnaden efter 20 år med en sjättedel för tumörer större än 5 centimeter och tumörer med lymfkörtelmetastaser (438) (++++).
- Vid bröstcancer med metastas till axillära lymfknotor ger lokoregional strålbehandling som innefattar parasternala lymfkörtlar en minskad risk för återfall 2–5 % och för död 1–3 % jämfört med endast lokal strålbehandling med en relativ riskminskning för sjukdomsfri överlevnad 0,86, och för överlevnad 0,90 (++++).
- Regional strålbehandling ger en lägre risk för lymfödem i armen än axillutrymning nivå 1–2,5 % versus 13 %, (+++).
- Axillutrymning följd av lokoregional strålbehandling ger en högre risk för lymfödem än axillutrymning följd av lokal strålbehandling enbart, absolut risk 8,5 % mot 4,5 % (+++).
- 3D-planerad lokoregional postoperativ strålbehandling av vänstersidig bröstcancer som inkluderar parasternala revbensinterstitier 1–3 leder med modern teknik till en försumbar risk för sena kardiella biverkningar inom 10 år hos patienter som saknar riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom (++) .
- Andningsstyrd behandling ger ett signifikant minskat dosbidrag till hjärta och lungor (++++). Om medelhärtdosen utan gating ligger på 7–8 Gy (en dos som ofta uppnås vid vänstersidig lokoregional behandling inkl mot parasternalområdet) eller på cirka 4 Gy samtidigt som patienten har riskfaktorer för hjärtkärl- samt lungsjukdom, bedöms gating vara av kliniskt värde (++) .
- Hos patienter med rökanamnes är nytta-riskanalyser extra viktigt, speciellt noteras riskökningen för lungcancer efter strålbehandling (+++).
- Strålbehandling bör starta så fort som möjligt efter kirurgin, varje månads fördröjning leder till en relativ riskökning för lokalt återfall på 8 %, absolut riskökning cirka 0,04–0,3 %/år i 10 år (+++). Fördröjning av strålbehandling har inte visat sig öka dödligheten i bröstcancer (++) .
- Postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande operation av DCIS ger en ungefär halverad risk för lokala återfall av både invasiv och in situ typ (++++).

## 14.1. Bakgrund

Postoperativ strålbehandling minskar risken för lokala återfall och ökar den bröstcancerspecifika överlevnaden både efter mastektomi och bröstbevarande kirurgi. I EBCTCG:s publikation (2005) med metaanalyser av 23 500 patienter i 46 studier påvisades för alla patientgrupper en relativ minskning av de lokala återfallen med två tredjedelar vid 5 år och en bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter 15 år (439).

2011 publicerades nya metaanalyser av bröstbevarande kirurgi med och utan postoperativ strålbehandling. Med ytterligare 5 års uppföljning sedan översikten 2005 påvisades en signifikant minskning av totalantalet återfall (lokala och fjärråterfall) och signifikant förbättrad total överlevnad (265). Analyser med motsvarande resultat efter mastektomi publicerades 2014 (440).

Metaanalyserna från 2011 och 2014 visar att den absoluta minskningen av återfall, lokoregionala, fjärråterfall, och bröstcancerdödlighet är beroende av hur stor grundrisken är för återfall vilken i sin tur beror av tumörstorlek, tumörtyp, lymfknutestatus, patientens ålder och operationstyp (bröstbevarande kirurgi eller mastektomi) (265, 440).

Äldre randomiserade studier har rapporterat överrisker för annan dödlighet än i bröstcancer när strålbehandling givits, huvudsakligen i hjärt-kärlsjukdom. EBCTCG's metaanalys av studier av mastektomier med eller utan strålbehandling som genomfördes 1960–1995 visade att den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten var 5,4 % efter 15 år, medan den totala överlevnadsvinsten var 4,4 % (439). Skillnaden på 1 % – enhet tillskrivs en ökad risk för kardiovaskulär dödlighet men även en låg men signifikant ökad risk för lungcancer (439).

I den senaste systematiska översikten från EBCTCG (441) har man beräknat att en hjärtfrisk kvinna som är 50 år och som får strålbehandling av normalgod kvalitet med en medeldos till hjärtat på 4 Gy löper en ökad risk för kardiell dödlighet på 0,3 % till och med 80 års ålder jämfört med om hon ingen strålbehandling får. Om kvinnan däremot skulle ha en anamnes på tidigare ischemisk hjärtsjukdom eller vara rökare är riskökningen större, 1,2 % inom 30 år eller en ökning från 8 % till 9,2 % (441). Lungcancer är den vanligaste sekundära cancer efter bröstcancer med en relativ risk på 1,4 efter 5 år och en relativ risk på 1,7 efter 15 år (442). Dock ser risknivåerna för rökare dramatiskt annorlunda ut. I den senaste översikten från EBCTCG (441) visar man att för en 50-årig kvinna som är rökare och som har fått lokal/regional strålbehandling av normalgod kvalitet, med en medeldos till båda lungorna på 5 Gy, är den beräknade risken att avlida av lungcancer 9,4 % utan strålbehandling och 13,8 % med strålbehandling till och med 80 års ålder (441). Motsvarande riskökning för en ickerökande kvinna är 0,3 % riskökning eller 0,8 % med och 0,5 % utan strålbehandling. Strålbehandling måste alltså ges med största noggrannhet till rökande individer och individer med hjärt- eller lungsjukdom. Det gäller både indikationsmässigt men givetvis också ur strålbehandlingsteknisk synvinkel. Stråldoserna till hjärta, lunga kan till exempel minskas med andningsstyrd strålbehandling, så kallad gating. Denna metod är sedan några år under införande vid svenska strålbehandlingsavdelningar. Läs mer om gating hos Svenska Bröstradioterapigruppen SBRG, [www.swebcg.se](http://www.swebcg.se). En annan lösning, framför allt hos individer med bröstcancer av lågrisktyp men hög risk för hjärt- och lungsjukdom, är att helt avstå eller att begränsa strålbehandlingsfälten. Dessutom är det oerhört viktigt att alla rökare får ett maximalt stöd för att kunna sluta röka vilket leder till minskad risk för att stort antal hälsoproblem, evidensgrad (++++).

Postoperativ strålbehandling kan också leda till andra akuta och sena biverkningar som inte leder till försämrad överlevnad. Under pågående strålbehandling är det vanligt med fatigue, rodnad och sveda i huden (radiodermatit) samt svullnad av bröstet. Pneumoniter är ovanliga men debuterar vanligen inom 1–3 månader efter avslutad strålbehandling (443). Långtidseffekter på lungfunktionen finns beskrivna i studier av patienter som behandlats med lokoregional strålbehandling (444, 445). Dessa studier är gjorda på patienter behandlade på 1990-talet utan 3D-dosplanering. Vid strålbehandling av axillen ses på längre sikt också ökad risk för armlymfödem (437). En randomiserad studie har dock visat att strålbehandling ger mindre risk för lymfödem än axillutrymning, ökad arm-omkrets > 10 % vid 5 år, 5 % jämfört med 13 % (334). Nervskadesymtom från plexus brachialis kan uppstå när strålbehandlingen inkluderar axill och fossa supraclavicularis. Patientens upplevelse av symtom som domningar var i en retrospektiv studie med uppföljning efter 3–8 år vanligare efter axillkirurgi och regional strålbehandling än efter axillkirurgi enbart, 20 % jämfört med 13 % (446). Vid fraktioneringsdoser 2–2,67 Gy är dock allvarliga neurologiska symtom mycket sällsynta (447). Risken är större vid höga doser per fraktion (> 4 Gy/f), hypofraktionering, (448, 449). Spontana revbensfrakturer inom strålbehandlat område är ytterligare en sällsynt komplikation (447).

## 14.2. Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer

### 14.2.1. Konventionell strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi

EBCTCG's metaanalys av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi från 2011 omfattar 17 studier av 10 800 patienter som randomiserats mellan postoperativ strålbehandling mot kvarvarande bröstparenkym eller ingen postoperativ strålbehandling (265). Efter 10 års uppföljning fann man hos 7 287 patienter med friska lymfknotor (N-) 23 % lokala återfall som första händelse utan strålbehandling jämfört med 7 % med strålbehandling. Frekvensen av alla typer av återfall sammanräknat (lokala och fjärråterfall) var 31 % för icke-strålbehandlade patienter och 16 % för strålbehandlade. Den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten var efter 15 år 3,3 % och den totala överlevnadsvinsten 2,8 % för de patienter som strålbehandlats. Bland N+ som inte strålbehandlats hade 43 % fått lokala återfall efter 10 år jämfört med 12 % av de strålbehandlade. Andelen med alla olika typer av återfall sammanräknat var 64 % i den obehandlade gruppen och 42 % för strålbehandlade kvinnor. Motsvarande bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter 15 år var 8,5 %, och den totala överlevnadsvinsten var 10,7 % till förmån för de strålbehandlade. Sammantaget kunde ett dödsfall vid 15 år undvikas för var fjärde återfall som strålbehandling förhindrat vid 10 år (++++).

### 14.2.2. Möjligheter att avstå från strålbehandling mot bröstet vid lågrisk-tumör

I EBCTCG's metaanalys från 2011 av patienter med friska lymfknotor är högre ålder, låg tumörgrad, ER-positivitet, TAM samt mer omfattande bröstbevarande kirurgi (till exempel ger sektorresektion lägre risk än lumpektomi) gynnsamma faktorer (153). Med hjälp av dessa faktorer konstruerade författarna tre grupper: en högriskgrupp med  $\geq 20$  %, en medelriskgrupp med 10–19 % och en lågriskgrupp med < 10 % absolut riskminskning vid 10 år för återfall. Motsvarande absoluta minskning av bröstcancerdödligheten vid 15 år var 7,8 %, 1,1 % samt 0,1 % för de tre



grupperna. I två svenska randomiserade studier har man bekräftat att ålder är en viktig riskfaktor för återfall, men också lobulär histologi och mammografiskt diagnosticerad tumör hade betydelse (450).

Kriterier för att avstå från strålbehandling måste dock vara mycket väl underbyggda annars riskerar man underbehandling som kan leda till ett försämrat utfall. Detta visades med all önskvärd tydlighet i en svensk retrospektiv populationsstudie av 4700 kvinnor som genomgick bröstbevarande kirurgi 1981–1990 (451). Trots att vårdprogrammen föreskrev strålbehandling fick 30 % inte någon sådan och inom 10 år hade över 30 % av dem fått återfall. Bland patienterna i studien var det dock en minoritet som fick systemisk adjuvant behandling. Det finns flera randomiserade studier som endast inkluderat patienter med olika lågriskkriterier, i allmänhet en nedre åldersgräns på 55–70 år, pN0, tumörstorlek max 20–30 mm samt ER-positivitet (452–454). I samtliga dessa studier randomiserades kvinnor som genomgått radikal bröstbevarande kirurgi mellan endokrin behandling enbart och endokrin behandling och strålbehandling. Incidensen av lokala återfall inom 5 år låg på 2,5–4,1 % med endokrin behandling enbart och för de som fick kombinationen endokrin behandling och strålbehandling låg motsvarande siffra på 0,7–1,3 % (452–454). En av studierna (n 636) har rapporterat 10 års uppföljning och resultaten låg då på 2 % jämfört med 9 % (455) medan en italiensk studie (n 749) som rapporterat 9 års uppföljning visade 3,4 % lokala återfall med enbart kirurgi och 4,4 % bland de som dessutom fått strålbehandling (456).

För att kunna fastställa en subgrupp med tillräckligt låg risk för lokalrecidiv under svenska förhållanden startades en prospektiv kohortstudie av utelämnad strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi 2006. Totalt 600 kvinnor med radikalt opererad tumör ≤ 20 mm, G I–II, icke lobulär histologi, ER-positivitet, avsaknad av utbredd DCIS och som insattes på endokrin adjuvant behandling inkluderades. Studien rapporterades för första gången i abstractformat på San Antonio Breast Cancer Symposium 2016. Resultaten är uppmuntrande med 1,3 % (95 % CI 0,6–2,7 %) ipsilaterala återfall efter 5 års uppföljning. Två fall med fjärrmetastaser och en bröstcancerrelaterad död har registrerats. Den viktigaste invändningen är att uppföljningen är alltför kort. Till dess längre uppföljning rapporteras ska postoperativ strålbehandling mot kvarvarande bröst ses som standard men undantag kan göras om ovanstående kriterier föreligger.

Sammanfattningsvis gäller för ER-positiv bröstcancer med lågriskkriterier enligt ovan, att om man accepterar en risk för lokala återfall på upp mot 9 % på 10 år genom att avstå från strålbehandling, bör evidensgraden anses som god, (++++)). Att avstå från strålbehandling och endast ge adjuvant endokrin behandling efter bröstbevarande kirurgi leder inte till ökad dödlighet (++++)). För en risknivå motsvarande den svenska kohortstudien är det vetenskapliga underlaget begränsat (++)).

### 14.2.3. Boostdos mot operationsområdet som tillägg till konventionell strålbehandling efter partiell mastektomi

Två randomiserade studier har undersökt värdet av boost mot tumörområdet som tillägg efter konventionell strålbehandling vid partiell mastektomi. I den större studien som inkluderade närmare 5 500 patienter minskade risken för återfall med 16 Gy boost. Efter 10 års uppföljning noterades 4,3 % lokala återfall för boost-gruppen jämfört med 7,3 % i gruppen som endast fått konventionell strålbehandling. Det estetiska resultatet var dock något sämre efter boost. En långtidsuppföljning har publicerats med stabila resultat, någon överlevnadsskillnad kunde inte påvisas trots 20 års uppföljning (457). Boost minskade fortsatt återfallsrisken i alla grupper, med den största minskningen hos kvinnor ≤ 40 år: 36 % återfall utan jämfört med 24 % med boost,

det vill säga 12 % absolut minskning. Motsvarande effekt hos kvinnor 41 – ≤ 50 år var 6 % färre lokala återfall med boost (457). En mindre studie med drygt 1000 patienter ha visat liknande resultat (458). I START B användes 10 Gy/5 fr boost till patienter till och med 50 år, men även vissa äldre (boostinfo enl korrespondans med John Yarnold), varför det är rimligt att ge boost till och med 50 år vid användandet av START B. Då den absoluta riskreduktionen är mindre hos kvinnor 41 – ≤ 50 år, än om ≤ 40 år, är 10 Gy boost rimligt i denna åldersgrupp.

Sammanfattningsvis minskar boost risken för lokalt återfall, och den absoluta minskningen är betydelsefull hos kvinnor (≤ 50 år) (++++).

#### 14.2.4. Hypofraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi

Den fraktionering som är mest använd och studerad är 2 Gy/dag. Hypofraktionering innebär att man ger färre fraktioner och att dosen per fraktion är > 2 Gy. En nyligen publicerad metaanalys inkluderade 9 studier med totalt 8 228 patienter (459) där man jämförde konventionell fraktionering +/- boost med hypofraktionering, 28,5–42,5 Gy givet med 5–16 fraktioner. De fyra största studierna (447, 460, 461) omfattade 7095 patienter med en uppföljningstid på 9,3–12 år. Man kunde inte påvisa några skillnader i lokala återfall (++++), bröstcancer specifik överlevnad (++++), total överlevnad (++++), sen fibros (++++) eller kosmetiskt utfall (++++). I de fyra största studierna (447, 462, 463) ingick en relativt stor andel patienter under 50 år (1694/7095) varför denna fraktionering bedöms vara säker även för yngre patienter (++++). Däremot var antalet patienter i de tre brittiska studierna (447, 463) som fick lokoregional strålbehandling lägre, 769/5861, det vill säga 13 % av patienterna varför evidensgraden för hypofraktionering av lokoregional strålbehandling är otillräcklig (++)

Vid adjuvant hypofraktionerad strålbehandling mot kvarvarande bröst rekommenderas 40 Gy/15 fraktioner enligt START B (447). Ett likvärdigt alternativ är fraktionering enligt Whelan 42,5 Gy/16 fraktioner (459).

#### 14.2.5. Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi

Majoriteten av återfall efter partiell mastektomi är lokaliserade i eller intill det ursprungliga op-området. Detta är bakgrunden till studier som jämfört strålbehandling mot operationssektorn, det vill säga partiell bröstbestrålning (PBI) samt accelererad partiell bröstbestrålning (APBI) med strålbehandling mot hela bröstet (HBI). PBI/APBI kan ges med intrakavitär brakybehandling, interstitiell brakybehandling, elektroner eller vanlig extern fotonbehandling. De studier som rönt störst intresse har använt en dedikerad utrustning som behandlar sårhålan med 50 kV röntgen (464) eller elektroner (465) i form av en engångsdos i samband med bröstoperationen på operationssalen eller några veckor efter operationen.

Resultaten med PBI/APBI jämfört med HBI sammanfattas i en systematisk översikt (459). Artikeln omfattar 6 randomiserade studier med tillsammans 6820 patienter när det gäller de viktigaste effektparametrarna. Riskkvoten för ipsilaterala lokalrecidiv vid 5 år var 1,6 (95 % CI 1,1–2,4) medan risken för fjärrmetastasfri överlevnad (4 RCT), bröstcancer specifik överlevnad samt total överlevnad vid 5 år inte skiljde sig åt mellan grupperna. Konklusionen är att partiell bröstbestrålning (PBI) tycks ge en måttligt ökad risk för lokalrecidiv där evidensen bedöms vara av låg grad (++) liksom underlaget för att sjukdomsspecifik 5 års överlevnad inte skiljer sig mellan metoderna (++) . Totala dödligheten bedömdes däremot som likvärdig med hög grad av

evidens (++++)). Det kosmetiska resultatet bedömdes som sämre med PBI/APBI jämfört med HBI (459).

Av de studier som undersökt engångsdos i anslutning till primär bröstoperation är TARGIT-studien med 3 451 patienter den största. Efter 5 år var återfallsfrekvensen 3,3 % efter APBI och 1,3 % med extern HBI (464, 466). I TARGIT-studien gavs APBI i direkt anslutning till bröstoperationen eller efter ett antal veckor då slutgiltigt PAD-svar förelåg. För gruppen som randomiserades före operationen (n 2298) var frekvensen lokala återfall vid 5 år 2,1 % för APBI jämfört med 1,1 % för HBI, skillnaden var inte signifikant. I ELIOT-studien inkluderades 1 305 patienter. Med intraoperativ elektronbestrålning var återfallsfrekvensen efter 5 år 4,4 % vs 0,4 % med konventionell strålbehandling (2 Gy x 25 + boost 2 Gy x 5) (465).

Mot bakgrund av resultaten från TARGIT och ELIOT kan inte APBI rekommenderas som rutinemässigt alternativ till helbröst-strålbehandling. Synen på hur APBI kan implementeras varierar dock mellan olika länder och centra. Till exempel har ESTRO publicerat lågriskkriterier för behandling med APBI (467) i klinisk rutin ålder > 50 år, pN0, unifokal tumör ≤ 30 mm, radikalt opererad ≥ 2 mm marginal och icke lobulär histologi. TARGIT och ELIOT-studierna inkluderade dock patienter med flera av dessa riskfaktorer, vidare exkluderas fall med extensiv intraductal komponent eller lymfovaskulär invasion. En prospektiv kohortstudie av ABPI med HDR-brakybehandling givet som engångsdos 20 Gy i *direkt anslutning* till bröstoperationen har startats vid Universitetssjukhuset i Örebro.

Hypofraktionerad accelererad partiell bröstbehandling är FOU och ska endast ges inom ramen för kliniska studier.

## 14.3. Strålbehandling efter mastektomi vid invasiv bröstcancer

### 14.3.1. Strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 centimeter

I EBCTCG's metaanalys av studier med mastektomerade kvinnor från 2014 (440) visades att adjuvant strålbehandling av patienter utan metastas i lymfknutorna som opererats med mastektomi och utrymning av axillen nivå 1 och 2 (n 700) inte minskade antalet lokala återfall, -1,4 %. Bröstcanceröverlevnaden förbättrades inte, -2,2 %, och den totala överlevnaden försämrades med -6,0 %. Strålbehandling är således inte generellt indicerad för mastektomerade patienter med pN0 efter radikal kirurgi (++++) (440).

När det gäller individer med pT > 50 mm och friska lymfknutor finns visst stöd för adjuvant strålbehandling. I två danska randomiserade studier (291, 292) finns resultat för pT3N0-tumörer som numeriskt tyder på en kliniskt värdefull riskminskning av lokala återfall (291, 292).

Dessutom finns några mindre icke randomiserade studier vid T ≥ 50 mm som ger visst stöd för strålbehandling mot mastektomiområdet där den ena omfattar 162 patienter med kliniskt T3N0-stadium och en annan 100 kvinnor med pT ≥ 50mm (468, 469). Efter mastektomi vid pT3N0-tumör rekommenderas adjuvant strålbehandling mot bröstkorgsväggen, (++)). Hypofraktionerad behandling enligt START-studierna, 40 Gy/15f, kan ges (447) (++)).

### 14.3.2. Lokoregional strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi/mastektomi vid tumörer med metastas i de axillära lymfknutorna

I EBCTCG:s metaanalys från 2011 rapporterades data från 10 801 kvinnor som genomgått bröstbevarande kirurgi. Av dessa var majoriteten pN0 och endast 1050 var pN+. Bland kvinnor med positiva lymfknutor var frekvensen av alla typer av återfall vid 10 år 21 procentenheter lägre bland de som behandlats med kirurgi följt av strålbehandling jämfört med de som behandlats med kirurgi enbart. Motsvarande resultat för bröstcancerdödlighet vid 15 år var 8,5 procentenheter (265). Effekterna var väsentligen likstora oavsett antalet metastatiska lymfknutor. Dock kan man överväga att avstå lokoregional strålbehandling efter mastektomi för patienter med metastas i en lymfknuta och gynnsam biologisk profil, som patienter med tumörer av histologisk grad 1 (440).

I motsvarande metaanalys av 22 studier som omfattade 8135 kvinnor som alla genomgått mastektomi hade 5821 metastasering till axillära lymfknutor (440). Låg kvalitet på axillkirurgin har framförts som en bidragande förklaring till att lokoregional strålbehandling, framför allt vid 1–3 positiva lymfknutor, kunnat ge en överlevnadsvinst. Inte minst har den kritiken framförts mot de danska studierna (291, 292), som bidragit stort till det sammanlagda resultatet i metaanalysen från 2014 (440), eftersom antalet bortopererade lymfknutor i dessa studier endast var sju i median. För att undvika suboptimal axillkirurgi som störande faktor analyserade man de N-positiva som genomgått axillutrymning av nivå 1 och 2 och från DBCG-studierna inkluderades endast patienter som hade minst 10 bortopererade lymfknutor. På så vis fick man ihop totalt 3131/5821 kvinnor som var pN+, mastektomerade och hade genomgått adekvat axillkirurgi (440). Denna analys visade att tillägg av lokoregional strålbehandling gav en absolut minskning av andelen med lokoregionala återfall vid 10 år från 26 % till 8 % (log-rank  $2p < 0,00001$ ) även efter adekvat axillkirurgi. Motsvarande minskning av bröstcancerdödlighet efter 20 år var 8 % och den totala dödligheten minskade med 5 %. Ingen skillnad i minskningen av lokoregionala återfall eller bröstcancerdöd kunde ses med avseende på antalet metastaserade lymfknutor. Den skyddande effekten av lokoregional strålbehandling sågs oavsett om patienterna fått systemisk adjuvant behandling eller inte (440). En separat analys gjordes för de kvinnor som opererats med mindre omfattande axillingrepp, ”sampling”, och man kunde se att den proportionella riskminskningen som strålbehandlingen gav för alla typer av återfall var större efter sampling (RR 0,59) än efter axillutrymning (RR 0,75) (440). Gällande lymfkörtlar med mikrometastaser; för att undvika indikationsglidning på grund av utvecklingen inom patologisk diagnostik, får mikrometastaser i nuläget betraktas tillhöra gruppen N0 i EBCTCGs metaanalys. Det skulle kunna finnas indikationer att ge lokoregional strålbehandling för vissa individer med mikrometastatisk sjukdom, men i dagsläget finns det ingen evidens för detta.

#### 14.3.2.1. Parasternala lymfkörtlar (IMN) som target vid lokoregional strålbehandling

Den viktigaste prediktorn för metastaser i parasternala lymfknutor (eng. intra mammary nodes = IMN) är förekomst av metastaser i axillära lymfknutor. Vid bröstcancer pN1 är frekvensen parasternal metastasering 16–65 % (470-472). Även tumörstorlek och medialt tumörläge är riskfaktorer för förekomsten av parasternala metastaser (471). Vid pN0 och medial tumör anses dock risken ligga under 10 % (473). De intercostalinterstitier där metastaseringen oftast finns är 1–3 (474). Den överväldigande majoriteten av studier som visat överlevnadsvinst av lokoregional strålbehandling efter mastektomi har inkluderat parasternala lymfkörtlar i stråltarget (440). Vetskapen om att strålbehandlingsregimer som inkluderar IMN ger en högre

stråldos till hjärtat vilket kan leda till en långsiktig överdödlighet i hjärtsjukdom har lett till att man på många centra avstått från att inkludera IMN, något som också har varit det svenska vårdprogrammets rekommendation. De allra senaste åren har dock kunskapsläget förändrats, bland annat genom en fransk studie (473), där alla kvinnor (n 1334) var mastektomerade, randomiserade mellan strålbehandling av thoraxvägg och FSCL med eller utan IMN. Sjuttiofem procent hade pN1-status och 25 % hade pN0 och medial tumör. De flesta fick cytostatika och eller endokrin behandling. Någon dosplanering gjordes inte utan man gav ett strålfält riktat rakt mot IMN motsvarande intercostalrum 1–5 utifrån anatomiska landmärken, vilket med dagens mått får ses som en mycket grov teknik. Total överlevnad var primär utfallsvariabel men någon skillnad mellan grupperna kunde man inte se. En icke signifikant numerisk skillnad avseende sjukdomsfri överlevnad med 53,2 % för de som strålbehandlats mot IMN och 49,9 % för gruppen som inte fick strålbehandling mot IMN. Den franska studien rapporterade hjärtfibros 1,7 % jämfört med 2,2 % med den högre siffran i gruppen som fick behandling mot IMN (473). En annan viktig studie är EORTC 22922/10925 som randomiserade 4 004 kvinnor mellan strålbehandling av bröst/bröstkorgsvägg med eller utan tillägg av IMN och mediala fossa supraclavicularis (FSCL) (475). Femtiofem procent hade pN-positiv tumör och 45 % var pN-negativa men med mediant tumör. Bröstbevarande kirurgi var utförd i 76 % av fallen och 84 % hade fått adjuvant medicinsk behandling. Efter en medianuppföljning på 10,9 år såg man att den sjukdomsfria- och fjärrmetastasfria överlevnaden båda låg 3 procentenheter högre i gruppen som fått strålbehandling mot IMN/FSCL. Vinsten avseende bröstcanceröverlevnad var 1,9 % ( $p = 0,02$ ) för regional strålbehandling medan motsvarande skillnad i total överlevnad var 1,6 %, ( $p = 0,06$ ). Studien rapporterar också hjärtsjuklighet alla grader med 5,6 % versus 6,5 % till nackdel för den mer omfattande strålbehandlingen. Studiens strålbehandling inkluderade interstitierna 1–3 men var till övervägande delen inte dosplanerad varför hjärt dosen i dessa fall inte kunde kontrolleras (475).

En mer sentida studie är kanadensiska MA20 (476) som mellan åren 2000–2007 inkluderade 1 832 kvinnor som var opererade med bröstbevarande kirurgi. Randomisering skedde mellan dosplanerad strålbehandling mot bröstet enbart eller dito samt axill, FSC och IMN interstitier 1–3. Studien rekryterade framför allt patienter med pN1–3 (85 %). Samtliga hade fått adjuvant medicinsk behandling varav cirka 90 % hade erhållit cytostatika. Med en medianuppföljning på 9,5 år såg man en förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 5 procentenheter i gruppen som behandlats mot regionala lymfknotor med en riskkvot på 0,76 (0,61–0,94) medan bröstcanceröverlevnaden efter 10 år uppvisade en icke signifikant numerisk förbättring på 2 procentenheter med en riskkvot på 0,8 (95 % CI 0,61–1,05) (476). Man såg ingen skillnad i total överlevnad. För hjärthändelser grad 2–3 var incidensen 0,4 % respektive 0,9 % med den lägre siffran för gruppen som endast fick lokal strålbehandling. Det bör också nämnas att andelen med lymfödem i armen var signifikant högre (8,5 % vs 4,5 %) för de som fått regional strålbehandling (476). De tre nämnda studierna (473, 475, 476) finns sammanvägda i en metaanalys (477). De 3 studierna visar en signifikant förbättrad överlevnad bland de som fått strålbehandling mot IMN och FSCL med en riskkvot för OS på 0,90 (0,82–0,99). Den fjärde viktiga studien avseende lokoregional postoperativ strålbehandling är DBCG's prospektiva populationsbaserade kohortstudie (478). Totalt 3089 kvinnor med pN + inkluderades i studien under 2003–2007. Det är 93 % av de 3 327 individer som registrerades i DBCG's register under den aktuella perioden vilket talar för en hög validitet. Individer med högersidiga tumörer behandlades med lokoregional strålbehandling inklusive parasternala interstitier 1–4 medan kvinnor med vänstersidiga tumörer fick lokoregional strålbehandling med parasternalområdet undantaget. Under studiens gång gick man från 2D- till modern 3D-dosplanering. Samtliga kvinnor erhöll adjuvant systemisk behandling varav 53 % fick cytostatika där även epirubicin ingick till en del. Trastuzumab

användes inte. Med 8,9 års medianuppföljning var den primära effektvariabeln total överlevnad 75,9 % för gruppen som fått behandling mot IMN medan den var 72,2 % för de som inte fått det. Motsvarande riskkvot för OS var 0,82 (0,72–0,94). Bröstcancerdödligheten var 20,9 % jämfört med 23,4 % för de som fått respektive inte fått behandling mot IMN. För gruppen med 1–3 positiva lymfknotor och lateral tumör sågs ingen effekt av strålbehandling mot IMN (478). I en annan artikel beräknade man medelhjärt dosen utifrån dosplaneringsdata från DBCG-IMN-studien (479). Hjärtats medeldos bland de vänstersidiga tumörer som behandlades utan att ta med IMN var 2,6 Gy. Ökningen av hjärtats medeldos blev 4,8 Gy (totalt 7,4 Gy) om man gav behandling mot IMN även på vänstersidiga tumörer och prioriterade täckningen av IMN över dosbegränsningarna för riskorganen. Om man istället prioriterade, dosbegränsningarna för riskorganen blev motsvarande medeldosökning 2,1 Gy (totalt 4,7 Gy). Man använde sedan den riskökning för ischemisk hjärtsjukdom per Gray som Susan Darby och medarbetare räknat fram (480) och kom på så sätt fram till att numbers needed to harm (NNH) låg på 135 efter 30 år om dosökningen var 4,8 Gy. Mot detta ska ställas numbers needed to treat på 33 för total överlevnad.

Med dagens kunskapsläge bör strålbehandling till alla patienter med pN+ övervägas (++++). Man kan överväga att avstå lokoregional strålbehandling efter mastektomi för patienter med en metastaserad lymfknota och tumör av histologisk grad I. Det vetenskapliga stödet är starkt för att lokoregional postoperativ strålbehandling som inkluderar IMN och FSCL vid pN-positiv bröstcancer ökar långtidsöverlevnaden jämfört med strålbehandlingsregimer som inte inkluderar IMN och FSCL (++++). Det vetenskapliga stödet för att kardiell överdödlighet inte minskar överlevnadsvinsten på > 10 års sikt får betraktas som begränsat (++) . För att inkludera IMN i strålvolymer, ska dosbegränsningar för hjärta och ipsilaterala lungan respekteras, något som i regel kräver användande av gating vid vänstersidiga tumörer (+++), protonbehandling kan diskuteras vid speciell anatomi eller om gatingmöjlighet saknas, dock helst i studieform.

#### 14.3.2.2. Hjärttoxicitet efter strålbehandling efter bröstcancer

Sara Darby och medarbetares fallkontroll-studie (480), med 2168 svenska och danska patienter som behandlats med postoperativ strålbehandling 1958–2001, visade att risken för allvarliga hjärthändelser inklusive död av ischemisk hjärtsjukdom ökade linjärt med ökad medeldos till hjärtat. Den relativa ökningen var 7,4 % per Gray utan att man kunde påvisa något tröskelvärde. Hjärtats medeldos var en bättre riskfaktor än LAD-artärens medeldos. Även anamnes på ischemisk hjärtsjukdom gav en relativ risk för allvarlig hjärthändelse på 6,7 jämfört med hjärtfriska. Rökning, diabetes och övervikt var andra riskfaktorer där relativa risken var dubblad för var och en av dessa (480). Darby's beräkning av riskökningen för ischemisk hjärtsjukdom på 7,4 % per Gray styrks av en studie av personer som strålbehandlats för Hodgkins lymfom där riskökningen också var 7,4 % per Gray (481). En systematisk översikt av studier med olika strålbehandlingsregimer där hjärtats medeldos hade rapporterats inkluderade 167 studier från 29 olika länder från åren 2003–2013 (482). Medelhjärt dosen från strålregimer mot vänstersidiga tumörer som inte inkluderade IMN var 4,2 Gy. Regimer som byggde på IMRT- eller VMAT-teknik låg generellt något högre än studier med vanliga tangentiella fält: 5,6 Gy jämfört med 3,8 Gy (482). Ännu lägre medeldos till hjärtat fick man med vänstersidiga regimer med patienten i ryggläge och andningsstyrd gating (n 14), 1,3 Gy (95 % CI 0,4–2,5). Regimer som använt brachybehandling låg på 2,2 Gy medan protonregimer (n 6) låg lägst med 0,5 Gy i medelhjärt dos.

För de vänstersidiga regimer som inkluderade IMN låg medelhjärt dosen betydligt högre. Om tangentiella fält användes och ett separat fält gavs mot IMN blev medelhjärt dosen 9,4 Gy och om vida tangentiella fält användes något lägre med 7,6 Gy (482). IMRT och VMAT låg i samma nivå, 8,5–8,8 Gy i medeldos till hjärtat. Medeldosen i hjärtat låg med gating på 4 Gy men dessa data baserades endast på en enstaka studie medan 4 protonregimer vid vänstersidig behandling gav en något lägre medeldos på 2,6 Gy.

För högersidiga regimer låg förstås hjärtmedeldosen lägre, tangentiella behandlingar utan IMN visade medeldos 1,8 Gy och för de som inkluderade IMN var motsvarande dos 4,2 Gy (482). Ytterligare publikationer som beskriver hjärt-, lungdosen med gating visar att man vid behandling av bröst/bröstkorgsvägg samt regionala lymfknotor inklusive parasternalområdet kan nå en medeldos till hjärtat på < 4 Gy (483, 484).

En modern 3D-dosplanerad regim som ger en medelhjärt dos på max 4 Gy innebär för en 50 årig hjärtfrisk patient en mycket begränsad riskökning för död i ischemisk hjärtsjukdom från 1,8 utan strålbehandling till 2,1 % med strålbehandling till och med 80 års ålder. Motsvarande riskökning för en 50 årig rökare är dock större, 5 % till 7 % vilket också gäller risken för lungcancer hos rökare, där strålbehandling ger en risk ökning från 8 % till 13 % från 50 till 80 års ålder (441).

De i sammanhanget viktiga danska studierna DBCG 82b och dBCG 82c där man gav lokoregional strålbehandling efter mastektomi använde både 2D och 3D-dosplanering men givetvis inte gating (291, 292). Trots det har inte DBCG-studierna visat någon ökad kardiell dödlighet eller sjuklighet vid jämförelse mellan den strålbehandlade gruppen och de som inte fick strålbehandling (485). Den beräknade relativa risken för hjärtsjuklighet vid 12 år var numeriskt något lägre för den strålbehandlade gruppen, relativ risk 0,86 (95 % CI 0,57–1,29). Enligt Darby och medarbetare ska risken för strålinducerad hjärtsjuklighet bli synlig from 5 år efter given behandling (480). Greger Nilsson har i sin avhandling visat att hjärtsjuklighet kan uppstå efter en lokal stråldos i LAD (486). Dock visade Darby's svensk-danska studie att medelhjärt dosen hade större betydelse för sen hjärttoxicitet än dosen i coronarkärlen (480). Dessutom är ökningen av icke bröstcancerrelaterad dödlighet efter strålbehandling med tangentiella fält efter bröstbevarande kirurgi (n 7311), något som i regel ger en inte försumbar dos i coronarkärlen, i metaanalysen från 2005 låg på 0,1 % (5,4 jämfört med 5,3 %) efter 15 år i de något modernare studierna (439). En holländsk registerstudie av 10 000 kvinnor med DCIS som genomgick bröstbevarande kirurgi med eller utan tangentiell strålbehandling mot bröstet hade en uppföljningstid på 8 år för de som strålats. Analysen visade ingen ökad hjärtsjuklighet hos dem som hade strålbehandlats jämfört med de som endast genomgått kirurgi. Det var heller ingen skillnad mellan de som strålbehandlat höger eller vänster bröst (487).

Konklusionen är att konventionell tangentiell strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi som ger en medeldos till hjärtat på 3,8 Gy (vänster) till 1,8 Gy (höger) hos hjärtfriska kvinnor inte ger någon detekterbar ökning av hjärtdödlighet inom 10 år (++++). För 50-åriga kvinnor som är hjärtfriska är riskökningen 0,3 % till och med 80 års ålder vid en hjärtmedeldos på 4 Gy (++++). För kvinnor som är rökare eller har andra risker för hjärtkärlsjukdom är riskökningen flerdubbelt högre (++++).

#### 14.3.2.3. Andningsstyrd strålbehandling, så kallad gating

Andningsstyrd strålbehandling, så kallad gating har visats ge lägre doser till hjärta och lunga (482, 488). Denna teknik bör användas vid lokoregional strålbehandling av vänstersidiga tumörer och i synnerhet om IMN inkluderas i target. Medelhjärt dosen bör då bli 4 Gy eller lägre vilket ger en försumbar kardiell risk hos hjärtfriska individer. Vidare bör gating användas vid lokoregional

behandling av rökare, patienter med ökad risk för hjärt- eller lungsjukdom och vid avvikande anatomi såsom pectus excavatum. Vid lågrisktumörer och ovanstående riskfaktorer ska man inte glömma möjligheten att helt avstå från strålbehandling, särskilt vid ER-positiv tumör hos äldre kvinnor som behandlas hormonellt. Vid bröstcancer med friska lymfknotor och strålbehandling av kvarvarande bröst och riskfaktorer för hjärt-lungsjukdom kan givetvis targetområdet minskas ner så att belastningen på hjärta lungor blir acceptabelt låg.

Andningsstyrd strålbehandling, ger möjlighet till lägre medeldos i hjärta och lunga (+++). Med gatingteknik kan man ge strålbehandling mot bröst/bröstkorgsvägg samt regionala lymfknotor i axill, fossa infra- och supraclavicularis samt mot parasternalområdet interstitium 1–3 till de flesta patienter till en medelhjärtasdos på < 4 Gy (+++).

Mätbar klinisk nytta av gating torde finnas hos patienter som utan gating ligger på en medeldos på hjärtat > 7–8 Gy eller något lägre om hen är rökare eller har anamnes på hjärt-lungsjukdom (++)

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

Strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi minskar risken för både ny DCIS och ny invasiv cancer. En studie från Svenska bröstcancergruppen med 1 046 patienter och 20 års uppföljning visade att den kumulativa risken för ipsilaterala brösthändelser var 20 % i den strålbehandlade och 32 % i den icke strålbehandlade gruppen vilket gav en relativ riskminskning på 37,5 % (489). Den absoluta riskminskningen var 10 % för in situ återfall och 2 % för invasiva återfall (489).

Kardiovaskulära komplikationer till strålbehandling av DCIS finns beskrivna i en registerstudie från Holland (487). Totalt drygt 10 000 fall som var < 75 år vid diagnos och som behandlats 1989–2004. Med 10 års medianuppföljning kunde man inte se någon ökad risk för incident kardiovaskulär sjuklighet eller överdödlighet vid jämförelse mellan de som fått bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling jämfört med de som enbart opererats. Det var heller ingen skillnad mellan de som fått strålbehandling mot höger respektive vänster bröst. Det gjordes även en analys av standardiserad dödlighetskvot (SMR) där man använde sig av en kontrollgrupp bestående av matchade kvinnor utan bröstcancerdiagnos. Intressant nog hade kvinnor med DCIS en lägre dödlighet i hjärtkärlsjukdomar med en SMR på 0,77 (95 % CI 0,67–0,89) medan total dödlighet inte skiljde sig mellan fall och kontroller (487).

År 2010 publicerades en metaanalys av fyra randomiserade studier av strålbehandling vid DCIS (490). Denna visar att alla subgrupper av DCIS har signifikant färre lokala återfall efter strålbehandling. Således var det inte möjligt att identifiera någon subgrupp som kunde avvara strålbehandling (+++). Någon påverkan på överlevnadstiden påvisades inte (+++). Precis som vid invasiv cancer är dock vinsten med behandling beroende av den absoluta risken för återfall och begränsad för subgrupper med små screeningupptäckta tumörer. Därför rekommenderas att strålbehandling kan avstås för G I–II tumörer < 15 mm som är borttagna med god marginal (> 10 mm). Beslutet att avstå från strålbehandling förutsätter alltid en diskussion med den enskilda patienten (++)

Det saknas publicerade randomiserade studier av hypofraktionerad strålbehandling av DCIS. Dock är TROG 0701 DCIS-trial färdiginkluderad och ger framöver svar på om 42,5 Gy/16 fr är likvärdigt med 50 Gy/25 fr. Ett antal retrospektiva studier där man företrädesvis använt 42,5 Gy/16f finns sammanställda i en metaanalys (491).



## 14.4. Ledtider för strålbehandling

Det finns inga randomiserade studier av intervallet mellan operation och påbörjad strålbehandling. I en systematisk översikt från 2016 identifierade man tio studier av hög kvalitet som rapporterade data om fördröjd start av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi och effekten på lokala återfall ([492](#)). Sammanlagt 13 291 patienter ingick i dessa studier som visade en ökad relativ risk för lokalt återfall på 1,08 per månads fördröjning (95 % CI 1,02–1,14 %). Det betyder att patienter med bröstcancer av lågrisktyp, där risken för lokala återfall ligger på 5 % inom 10 år får en riskökning på 0,4 % vid en månads fördröjning medan en patient med biologiskt aggressiv tumör (exempelvis trippelnegativ G III pN0+), som utan strålbehandling bör ha en lokoregional återfallsrisk på upp mot 40 % inom 10 år, kan förmodas få en absolut riskökning på 3,2 %. Fyra studier med 2 207 patienter visade sammantaget att risken för död inte ökade, relativ risk 0,99.

### 14.4.1. Ordningsföljd och systembehandling

Det förelåg ingen skillnad mellan studier där patienterna fick cytostatika först och strålbehandling därefter jämfört med studier där strålbehandlingen följde efter operationen. Författarnas konklusion var att väntetiden till start av strålbehandling ska hållas så kort som det är praktiskt möjligt. Det betyder att intervallet, bör vara minst 3 veckor eftersom operationssåret måste läka före strålbehandlingen påbörjas om inte cytostatika ska ges. Även ur patientperspektivet är det väsentligt att väntetiden inte blir för lång, en maximal väntetid från operation till strålbehandlingsstart på 42 dagar eftersträvas vilket också föreskrivs enligt SVF.

Endokrin behandling kan ges samtidigt med strålbehandling vilket har visats i en randomiserad fas 2 studie med letrozol ([493](#)). Någon randomiserad studie av start av TAM före eller efter strålbehandling har inte gjorts. I till exempel den stora DBCG 82c-studien gavs dock TAM samtidigt med strålbehandling med signifikant förbättrad överlevnad ([292](#)). Efter avslutad cytostatikabehandling bör ledtiden vara 4 veckor. 80 % av patienterna bör påbörja behandling inom dessa tidsintervall (++) .

## 14.5. Rekommendationer för postoperativ strålbehandling

### 14.5.1. Indikationer

För alla bröstcancerpatienter medför strålbehandling minskad risk för lokala återfall. Denna positiva effekt måste dock vägas mot biverkningarna av strålbehandling. För vissa patienter kan biverkningarna vara mycket besvärliga och irreversibla.

Återfallsrisk och övrig behandling måste vägas samman med patientens önskemål om behandling samt hennes ålder och hälsotillstånd. Tillsammans utgör detta underlag för individuell rådgivning. Nedan följer översiktliga rekommendationer.

## 14.6. Invasiv bröstcancer

### 14.6.1. N0-sjukdom

#### Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot det kvarvarande opererade bröstet (A).
- Till kvinnor > 50 år: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka, hypofraktionering (++++).
- Till kvinnor 41–50 år: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka + boost 10–16 Gy, 2 Gy/fr. (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka + boost 16 Gy, 2 Gy/fr. (++++).
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. I andra hand föreslås boost mot operationsområdet till en total dos av 66 Gy (++++).

#### Efter mastektomi

- Vid T1–T2-tumörer (≤ 5 cm) som är radikalt avlägsnade ges ingen strålbehandling (++++).
- Vid T3–T4-tumörer (> 5 cm) eller utbredd multifokal växt ges strålbehandling mot thoraxväggen (hypofraktionering 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka) (+++).
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. I andra hand ges strålbehandling mot thoraxväggen med boostdos mot det icke-radikalt opererade området till en total dos av 66 Gy (vid behandling med boost rekommenderas 2 Gy/fraktion (++++)).
- Ingen strålbehandling mot regionala lymfknotor.

### 14.6.2. pN+-tumör – efter partiell mastektomi

#### T1–T2-tumörer

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet, 50 Gy/25 f, 2 Gy/fr, 5 f/vecka. Gäller alla med N+-sjukdom (++++).
- Till kvinnor > 50 år ges hypofraktionerad strålbehandling, 40 Gy/15f, 2,67 Gy/f, 5 f/vecka om regional bestrålning inte är aktuell (++++).
- Till kvinnor 41–50 år kan strålbehandling till det kvarvarande bröstet ges med 40 Gy/15/f, 2,67 Gy/f om regional bestrålning inte är aktuell (+++). Om lokoregional strålbehandling ska ges: 50 Gy/25f, 5 f/vecka, med boost mot op-området i bröstet 10–16 Gy givet med 2 Gy/f.
- Till kvinnor ≤ 40 år ges boost med 8 extra 2 Gy-fraktioner mot operationsområdet i tillägg till den sedvanliga strålbehandlingen mot hela bröstkörteln, 50 Gy/25 fr, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++).

**Lymfkörtelmetastaser**

- Vid mikrometastaser: Ingen postoperativ strålbehandling mot regionala lymfknutor.
- Makrometastas oavsett antal: Strålbehandling mot axill, fossa supraclavicularis och parasternal området interstitierna 1–3: 2 Gy/fr, 5 fr/vecka till 46–50 Gy (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating (+++). Vid lateral tumör och 1–3 positiva lymfknutor kan parasternal området uteslutas (++).
- Om endast en makrometastas och tumören är av grad 1, överväg att endast ge strålbehandling mot kvarvarande bröst (++).
- Om färre än tio lymfkörtlar utrymts ska lokoregional strålbehandling övervägas även vid endast en lymfkörtelmetastas och grad 1 (++++).

**14.6.3. N+-sjukdom – efter mastektomi****T1–T2-tumörer**

- Vid radikalt opererad tumör i bröstet och adekvat axillutrymning med minst tio utrymda lymfkörtlar, gäller följande för bestrålning av thoraxvägg och lymfkörtelstationer.
- Vid mikrometastaser: Ingen postoperativ strålbehandling.
- Makrometastas oavsett antal: Strålbehandling mot thoraxvägg, axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitier 1–3, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka till 46–50 Gy (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating (+++). Vid lateral tumör och 1–3 positiva lymfknutor kan parasternal området uteslutas (++).
- Om endast en makrometastas och tumören är av grad 1, kan man avstå från strålbehandling (++).
- Om färre än tio lymfkörtlar utrymts ska lokoregional strålbehandling övervägas även vid enbart en lymfkörtelmetastas och grad 1 (++++).

**T3–4- och N+-tumörer**

- Strålbehandling mot thoraxvägg och lymfkörtelstationer (om T4 även vid en mikrometastas) omfattande axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitier 1–3, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka till 46–50 Gy (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating (+++).
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. Om radikalitet fortfarande inte uppnåtts ges alltid strålbehandling mot thoraxväggen med boostdos mot det icke-radikalt opererade området till en total dos av 66 Gy. Om makroskopisk kvarvarande tumör bör slutdosen i tumörområdet vara 70 Gy (++++).



#### 14.6.4. Duktal cancer in situ

##### Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet 50 Gy/25 fr, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++). Även hypofraktionering kan användas, i första hand 2,66 Gy x 16 (++).
- Överväg att avstå från strålbehandling för patienter med låg risk för återfall om allt av följande föreligger (++):
  - tumör mindre än 15 mm
  - nukleargrad 1 eller 2 utan nekroser
  - resektionsmarginal större än 10 mm.

##### Efter mastektomi

Ingen postoperativ strålbehandling (++++).

Tabell 2. Adjuvant strålbehandling vid invasiv bröstcancer

Adjuvant strålbehandling			
N-status	T-status (mm)	Operation	Strålbehandlingsområde
0			
	0–50 (+ ev T3)	Bröstbev.	Bröst*#
	0–50	Mastektomi	Ingen strålbehandling
0	> 50 (T3/multifokal)	Mastektomi	Thoraxvägg#
1 mikromet.	T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt inkl parasternal
1 makromet			
	0–50	Bröstbev.	Bröst*, alt. Bröst + regionalt§
	0–50	Mastektomi	Ingen strålbehandling alt. Thoraxvägg + regionalt§
	> 50/T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt inkl parasternal
≥ 2 met.	0–50		
	0–50	Bröstbev	Bröst* + regionalt**
	0–50	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt**
	> 50/T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt**
<p>Vid all lokal och lokoregional strålbehandling ska en risk-nytta analys göras som baseras på hjärt-lunganamnes, inkl tobaksbruk, bröstcancers riskprofil samt estimerade doser till riskorgan enligt dosplan.</p> <p>* Boost mot operationsområdet efter bröstbevarande kirurgi om kvinnan ≤ 50 år</p> <p>§ Strålbehandling mot regionala lymfkörtelstationer är standard inkl parasternal. Överväg att avstå från att strålbehandla regionala lymfknutor om histologisk grad 1. Parasternaltargetet kan utelämnas om lateral tumör och 1 positiv lymfkörtel. Om färre än tio lymfknutor utrymts rekommenderas strålbehandling för alla patienter med en makrometastas.</p> <p>** Strålbehandling mot regionala lymfknutor är standard inkl parasternal. Parasternaltargetet kan utelämnas om lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar.</p> <p># Hypofraktionering vid vänster- och högersidiga tumörer.</p> <p>Se riktlinjer för teknik vid strålbehandling vid bröstcancer från Svenska Bröstradioterapigruppen, SBRG.</p>			

## KAPITEL 15

# Adjuvant medicinsk behandling med direkt endokrint verkande mediciner

## Sammanfattning

- Fem års adjuvant tamoxifenbehandling till receptorpositiva patienter ger cirka 13 % absolut minskning av återfallen samt 9 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten vid femton års uppföljning. Effekten är i princip åldersoberoende (++++).
- Förlängd behandling med tamoxifen (TAM) till totalt 10 år kan ge ytterligare drygt 3 % minskning av återfallen samt drygt 2 % förbättrad bröstcanceröverlevnad (++++).
- Adjuvant behandling med aromatashämmare (AI) som monobehandling i 5 år ger en absolut minskad risk för återfall med knappt 4 % jämfört med TAM, efter 10 år minskar bröstcancerdödligheten med AI med 2,1 % och den totala dödligheten med 2,7 % (++++). 2–3 år av TAM följt av 2–3 år med AI ger en reducerad bröstcancerdödlighet med 1,3 % och en reducerad total dödlighet med 3 % efter 10 år jämfört med 5 år TAM (++++). Fem år med AI jämfört med 2–3 år TAM följt av 2–3 år AI ger någon procent i reducerad bröstcancerdödlighet respektive total dödlighet (++++).
- Förlängd behandling med AI i 5 år av patienter som är postmenopausala efter 5 års behandling med TAM ger en absolut riskminskning för återfall på cirka 5 % jämfört med ingen endokrin behandling (+++).
- Efter 5 års behandling med AI, ger ytterligare 5 års behandling med AI en minskning av återfall och kontralateral bröstcancer (+++). Totalt 10 års behandling med AI förbättrar inte total överlevnad jämfört med 5 år med AI (++)
- Adjuvant behandling med AI enbart är endast dokumenterad för den postmenopausala gruppen (++++).
- Före AI-behandling ska postmenopausalt status vara säkerställt genom:
  - bilateral ooforektomi
 eller
  - ålder > 60 år
 eller
  - ≤ 60 år och menopaus minst 12 månader innan cancerbehandling och i frånvaro av annan endokrin behandling.
- Postmenopausalstatus kan inte säkert fastställas med S-FSH och S-LH hos kvinnor som nyligen behandlats med cytostatika eller TAM medan en ”känslig bestämningsmetod” för estradiol kan ge vägledning (++)
- Kombinationen TAM + LHRH har inte visat en statistiskt signifikant förbättring jämfört med TAM (+++).

- Bland yngre premenopausala kvinnor med ER-positiv tumör, < 40 år som genomgått cytostatika finns stöd för riskminskning när LHRH-agonist adderas till TAM (+++).
- LHRH + TAM ger mer biverkningar än TAM enbart (+++).
- AI + LHRH-agonist har, jämfört med TAM + LHRH, visat bättre återfallsfri överlevnad (++) i en av två RCT, men AI + LHRH ger inte bättre överlevnad än TAM + LHRH-agonist (+++).
- Patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet skiljer sig inte signifikant mellan AI +LHRH och TAM + LHRH (++).
- LHRH-agonist kan hos en viss andel av patienterna ge otillräcklig hämning av äggstockarnas östradiolproduktion, något som i kombination med AI kan ge helt utebliven behandlingseffekt (++).
- Patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet skiljer sig inte signifikant mellan AI +LHRH och TAM + LHRH (++).

### Rekommendationer

- Endokrin behandling bör i princip alltid ges till patienter med ER-positiv bröstcancer (A). För patienter med mycket låg risk för återfall (tumör ≤ 10 mm som är lymfkörtelnegativ och luminal A-lik (kraftigt ER-positiv och PR-positiv och låg proliferation och HER2-negativ) kan man avstå från adjuvant endokrin behandling förutsatt att patienten är informerad om balansen mellan risk och nytta.
- Den endokrina behandlingen med TAM eller AI, ska startas efter eventuell cytostatikabehandling och kan startas före eller efter eventuell strålbehandling.
- För pre- och perimenopausala kvinnor rekommenderas TAM i 5 år (A).
- För pre- och perimenopausala kvinnor med högre risk för återfall; lymfkörtelpositiv bröstcancer eller lymfkörtelnegativ grad III/Luminal B/HER2-pos eller med andra riskfaktorer, som är fria från återfall efter 5 års TAM, bör förlängning upp till totalt 10 års endokrin behandling erbjudas (A).
- För initialt pre- och perimenopausala kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstcancer eller lymfkörtelnegativ grad III/Luminal B/HER2-pos eller andra riskfaktorer, och som är fria från återfall och säkert postmenopausala efter 5 års TAM, bör förlängd behandling med AI i 5 år erbjudas (A).
- För postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer rekommenderas AI i 5 år (A) och förlängd endokrin behandling kan också övervägas.
- AI i 2 år följt av TAM i 3 år kan också ges framför allt till tumör av lågrisktyp (pN0) (A). För kvinnor med biverkningar av AI rekommenderas byte till annan AI eller till TAM (B).
- För postmenopausala kvinnor med lymfkörtelpositiv tumör eller med andra riskfaktorer indikerande högre risk för återfall och som behandlats med TAM i 5 år, bör ytterligare 5 års behandling med AI erbjudas (A).
- För postmenopausala kvinnor med lymfkörtelpositiv tumör eller med andra riskfaktorer indikerande högre risk för återfall och som behandlats med AI i 5 år, kan ytterligare 5 års behandling med AI erbjudas (B).
- Kvinnor upp till 40 års ålder med hög risk för återfall (pN 1–3 + grad 3 el luminal B el pN > 3) och som genomgått cytostatikabehandling, bör informeras om möjlighet att LHRH-analog i 2–5 år under ges som tillägg till TAM (B). För premenopausala kvinnor

rekommenderas generellt inte LHRH-analog + AI istället för LHRH-analog + TAM (B) men i de fall TAM bör undvikas kan man överväga LHRH-analog + AI (C).

- S-östradiol bör monitoreras (med en tillräckligt känslig bestämningsmetod) om kvinnan behandlas med AI + LHRH för att säkerställa en fullgod ovariell suppression (C). Kirurgisk oophorectomi är ett alternativ om AI ska användas.
- Kvinnor som planeras få AI i 5 år och som har riskfaktorer för osteoporos såsom hög ålder, tidigare lågenergifraktur, höft- eller kotfraktur hos förälder eller kortison > 3 månader, ska remitteras för bentäthetsmätning (DEXA), och anti-resorptiv behandling ska ges om tidigare fraktur och T score < -2 eller om minst 1 annan stark riskfaktor och T score < -2,5 (A). Vid tveksamhet angående riskfaktorer bör en generös attityd till DEXA-undersökningar gälla.
- Vid manlig bröstcancer ER-positiv rekommenderas i första hand TAM i 5 år (C). TAM bör ges i 10 år till de män som har en tumör med högriskfaktorer (pN0 med GIII, Luminal B-lik eller HER2-pos) eller pN-pos).
- AI ensamt är sannolikt suboptimal behandling för män, om man inte kombinerar med GNRH, sistnämnda har dock välkända biverkningar med förlust av potens, ben- och skelettmassa samt ökad risk för bukfetma och diabetes.
- Samtliga patienter som erbjuds endokrin behandling ska få muntlig och skriftlig information om de mest relevanta biverkningarna samt vart man ska vända sig om de uppstår (C).
- Enheter som förskriver endokrin behandling ska erbjuda hög tillgänglighet för information om behandlingen samt råd och åtgärder mot biverkningar för att motverka att patienter avslutar sin behandling i förtid (C).
- Patienter som är aktuella för förlängd endokrin behandling (> 5 år) ska aktivt erbjudas detta av den behandlande enheten samt informeras om den potentiella nyttan samt risken för biverkningar (C).

## 15.1. Allmänt om adjuvant medicinsk behandling

Syftet med detta kapitel är att sammanfatta alla former av medicinsk behandling av bröstcancer, i såväl anslutning till att den primära diagnosen ställs (neoadjuvant behandling och adjuvant behandling) som i situationer med behandling av återfall framför allt vid metastaserad bröstcancer.

Här tas i princip bara prospektiva och randomiserade studier upp till diskussion och evidensgradering.

Adjuvant behandling är behandling av mikrometastatisk sjukdom. Bedömningen av vilka patienter som ska behandlas är i dag baserad på riskanalyser på gruppnivå. Om den enskilda individen kommer att ha nytta av adjuvant behandling kan man dock inte förutsäga. De prediktiva faktorer som har stor betydelse är ER-positivitet som är en förutsättning för effekten av endokrin behandling, och HER2-positivitet som är en förutsättning för effekten av trastuzumab eller annan anti-HER2-riktad behandling. Hög proliferation uppmätt med Ki67 är en oberoende prognosfaktor, men det är oklart om den även kan förutsäga nyttan av cytostatikabehandling (494). Inte heller har ”multigentester” hittills visat sig kunna prediktera effekt av cytostatikabehandling.



Det går inte att fastslå en gräns för överdödighet. När cytostatika kan rekommenderas beror på sjukdomens biologi, patientens biologi, patientens inställning och patientens livssituation. Om risken för återfall är stor, som för lymfkörtelnegativa patienter med riskfaktorer och alla lymfkörtelpositiva patienter, är det allmänt accepterat att ge adjuvant behandling. För dessa är risken för återfall 20–30 % eller högre. Vid ER-positiv bröstcancer måste risken för återfall på lång sikt (10–20 år) beaktas när diskussionen om adjuvant behandling förs med patienten ([495-497](#)). Man kan notera att 20-årsrisken för återfall för patienter som erhållit fem års adjuvant endokrin behandling ändå är synnerligen påtaglig, på basen av en analys av nästan 63 000 randomiserade patienter ([497](#)). För en patient med en T1-cancer utan lymfkörtelmetastaser, högt differentierad, har man en 10 % risk för fjärråterfall. För större cancrar med flera lymfkörtelmetastaser är fjärråterfallsrisken kring 50 %. Detta är alltså viktig information; diskutera med patienter om nytta/risk av förlängd endokrin behandling till totalt 10-års behandling i ljuset av risken av fjärråterfall trots fem års endokrin behandling. En bra sammanfattning av aktuellt status för de olika områdena för adjuvanta behandlingar finns i publikationer från 2017 års S:t Gallen-möte ([212](#)).

## 15.2. Adjuvant endokrin behandling

Cirka 85 % av alla diagnostiserade bröstcancrar uttrycker östrogenreceptorer (ER). Via dessa receptorer kan det kvinnliga könshormonet östrogen bindas till tumörens cellkärnor och stimulera till celledelning vilket leder till tumörtillväxt. Det är känt sedan slutet av 1800-talet att bröstcancer kan behandlas genom att man minskar nivåerna av östrogen i kroppen. Fram till mitten på 1900-talet gjorde man det huvudsakligen genom att operera bort eller strålbehandla äggstockarna.

Det stora genombrottet kom med TAM som började användas till palliativ behandling av metastaserad bröstcancer på 1970-talet. Under efterföljande decennier har TAMs gynnsamma effekter vid adjuvant behandling av primärt operabel bröstcancer fastställts genom ett stort antal randomiserade kontrollerade studier som har sammanfattats i flera metaanalyser gjorda av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ([264](#), [265](#), [498-500](#)).

Följsamheten till endokrina behandlingar är ett problem för många patienter. I en svensk registerstudie ([501](#)) visade 31 % av kvinnorna bristande följsamhet vilket definierades som att man tagit ut mindre än 80 % av det ordinerade läkemedlet från apoteket eller att mer än 180 dagar gick emellan uttagen. God följsamhet var kopplat till lägre ålder, större tumör, att vara gift samt vara född i ett nordiskt land. Man kunde inte se någon koppling mellan socioekonomisk status och nedsatt följsamhet. Den vanligaste orsaken till att man avbryter behandlingen är biverkningar ([502](#)). Bröstcancerbehandlande kliniker har ett stort ansvar att ordna uppföljning på ett sådant sätt att patienterna kan få råd och stöd som underlättar följsamhet till den endokrina behandlingen.

### 15.2.1. Tamoxifen

Tamoxifen (TAM) har lite förenklat beskrivits som ett antiöstrogen men är i själva verket en komplicerad drog med både östrogenantagonistiska och östrogenagonistiska effekter. Därför har man på senare år använt benämningen SERM (selektiv estrogen receptor-modulerare) som med modern terminologi kan beskrivas som ett signalthämmande läkemedel. TAM har den stora fördelen att det har samma effekt mot bröstcancer oavsett om patienten är premenopausal eller postmenopausal, det vill säga det fungerar även vid de höga östrogennivåer som finns hos unga

kvinnor. Den senaste uppdateringen från Oxford-gruppen (265) innehöll 15 års uppföljning av 10 600 kvinnor med ER-positiv tumör som ingått i studier med TAM i 5 år jämfört med ingen endokrin behandling, och visade en relativ minskning av risken för återfall med 39 % (95 % CI 0,57–0,65). Det motsvarar en absolut minskning på 13,2 % vid 15 år. Motsvarande effekt på bröstcancerdödligheten var en relativ minskning på 30 % (95 % CI 0,64–0,75) och en absolut minskning på 9,2 % vid 15 år (265). Den relativa effekten är väsentligen likvärdig oavsett lymfkörtelstatus, ålder, progesteronreceptor-innehåll samt om patienten fått cytostatika eller inte. Den absoluta effekten är däremot beroende av vilken risknivå patientgruppen har inför behandlingen, det vill säga en lågriskgrupp har mindre absolut effekt medan en högriskgrupp får en större absolut effekt. TAM i 5 år är fortfarande standardbehandling för premenopausala kvinnor samt för män med ER-positiv bröstcancer. Utöver ovanstående effekter är minskningen av kontralateral bröstcancer hos TAMbehandlade kvinnor av betydelse. Den senaste metaanalysen visar att 5 års TAM ger 38 % relativ riskminskning för kontralateral bröstcancer jämfört med ingen endokrin behandling (265).

Kunskapen om biverkningar av adjuvant TAM i 5 år baseras till stor del på EBCTCG:s metaanalys från 2005 (264) som omfattar 7 512 behandlade och 7 005 obehandlade kvinnor. TAM ökar risken för endometrieccancer med en faktor 3 (1,9 mot 0,6/1 000 kvinnor) jämfört med ingen endokrin behandling. Venös tromboembolism är också vanligare hos de tamoxifenbehandlade men man har inte kunnat påvisa någon statistiskt signifikant ökad dödlighet i vare sig endometrieccancer eller venös tromboembolism (264). Den vaskulära dödligheten i tamoxifen- respektive kontrollgruppen visade ingen signifikant skillnad men man fann numeriskt fler dödsfall i tamoxifengruppen, 189 mot 169 (264) vilket motsvarar 0,27 % i absoluta tal. Detta kan förklaras av att den sammanlagda observationstiden är längre i tamoxifengruppen på grund av minskad bröstcancerdödlighet.

Det senaste året har två större studier med 10 års jämfört med 5 års TAM rapporterats. Den största är ATLAS-studien (503) som publicerades med en medianuppföljning på 7,6 år efter randomisering, det vill säga drygt 12 år efter primär diagnosen. Av studiens 12 894 kvinnor hade 6 846 ER-positiva tumörer. Andelen med återfall bland de ER-positiva vid 15 år var signifikant lägre med 10 års TAM, 21,4 % jämfört med 25,1 % för 5 års TAM. För total överlevnad redovisades 639 respektive 722 händelser för 10 års behandling jämfört med 5 års dito, vilket motsvarar en kvot på 0,87 (95 % CI 0,78–0,97),  $p = 0,01$ . Analysen av oönskade händelser baserade sig på alla patienter oavsett ER-status ( $n = 12\ 894$ ). Man såg ingen skillnad i dödsfall av annan orsak än bröstcancer, 691 versus 679,  $p = 0,84$ . Däremot sågs en ökad incidens av endometrieccancer medan antalet dödsfall av endometrieccancer inte skilde sig signifikant (17 versus 11 fall). Antalet lungembolier var lågt men signifikant fler i gruppen med förlängd behandling, 41 versus 21,  $p = 0,01$ . Även ischemisk hjärtsjukdom var vanligare med förlängd behandling, 127 fall jämfört med 63,  $p = 0,01$  (503).

Den andra stora studien som jämfört 5 och 10 års behandling med TAM är aTTom (504). Studien inkluderade 6 953 kvinnor varav 2 755 var ER-positiva, resten hade okänt receptorstatus. Precis som i ATLAS-studien såg man en tidsberoende minskning av bröstcanceråterfallen för 10 år med TAM jämfört med 5 år. Händelsekvoten var 0,99 för de första två åren efter randomisering, 0,84 (95 % CI 0,73–0,95) för år 3 och 4 efter randomisering och 0,75 (95 % CI 0,75–0,97) för de följande åren. Motsvarande kvoter för total överlevnad var 1,05 för de första 5 åren efter randomisering och 0,86 (95 % CI 0,75–0,97) till fördel för 10 år med TAM > 5 år efter randomisering. Antalet avlidna av annan orsak än bröstcancer skilde sig inte, 457 för dem med TAM i 10 år jämfört med 467 för dem med 5 års TAM.

## 15.2.2. Aromatshämmande läkemedel

Det senaste decenniet har postmenopausala kvinnor alltmer kommit att behandlas med AI. Dessa läkemedel blockerar inte östrogenreceptorerna utan verkar genom att minska produktionen av östrogen hos postmenopausala kvinnor. AI ger alltså ingen minskning av den östrogenproduktion som äger rum i ovarierna hos premenopausala kvinnor ([505](#)).

Vid adjuvant behandling av postmenopausal ER-positiv bröstcancer har man använt sig av flera olika strategier: 5 års monobehandling med AI jämfört med 5 års TAM; sekvensbehandling med TAM i 2–3 år följt av AI i 2–3 år till en total behandlingstid på 5 år där sekvensbehandlingen jämförts med TAM i 5 år eller AI i 5 år.

Vid adjuvant behandling av postmenopausal ER-positiv bröstcancer har man använt sig av flera olika strategier: 5 års monobehandling med AI jämfört med 5 års TAM; sekvensbehandling med TAM i 2–3 år följt av AI i 2–3 år till en total behandlingstid på 5 år där sekvensbehandlingen jämförts med TAM i 5 år eller AI i 5 år.

I den senaste metaanalysen från EBCTCG analyserades individuella data från nära 32 000 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer ([506](#)). Patienterna hade ingått i randomiserade studier där man jämför AI i 5 år med TAM i 5 år, även jämförelser mellan sekvensbehandling och AI eller TAM i kontrollarmen ingår. Vid sammanvägning av de olika behandlingsstrategierna såg man en relativ minskning av återfallen över tid med 30 % bland de som tagit AI. Den effekten gäller dock endast de perioder då behandlingen skiljer sig mellan grupperna. Räknat över hela studieförloppen var den relativa risken för bröstcancerdödlighet 0,86 (95 % CI 0,80–0,94) till fördel för AI. Total dödlighet minskade också signifikant 0,88 (0,82–0,94). Femårs behandling med AI jämfört med 5 år med TAM visade en relativ minskning av bröstcancerdödligheten efter 10 år på 15 %, vilket beräknas motsvara 40 % relativ minskning av bröstcancerdödligheten av AI jämfört med ingen endokrin behandling. De absoluta vinsterna var 3,6 % efter 10 år för återfallsfri överlevnad, 2,1 % för bröstcancerspecifik överlevnad och 2,7 % för total överlevnad.

Man kunde inte se några skillnader i effekt beroende av ålder, BMI, tumörstadium, tumörgrad, PGR eller HER2-status. Det finns alltså inga data som talar för att de tre olika AI skiljer sig åt effektmässigt ([506](#)).

Biverkningsprofilen skiljde sig åt med ökad risk för endometrie-cancer för TAM jämfört med AI: 1,2 % jämfört med 0,4 % efter 10 år vilket var statistiskt signifikant. Risken för frakturer var signifikant högre i AI-gruppen jämfört med TAM, med 5 års risk 8,2 % jämfört med 5,5 % ([506](#)).

Vidare är TAM förknippad med en fördubblad risk för djup ventrombos/lungemboli jämfört med AI medan det har funnits farhågor att AI skulle vara förknippad med fler kardiovaskulära händelser än TAM ([507](#)). Bland övriga biverkningar kan ämnas mer svettningar, vallningar och vaginala flytningar med TAM medan AI oftare ger vaginal torrhet samt led- och muskelsmärter ([508-512](#)). Dessa skillnader i biverkningsprofil är ibland styrande för vilket läkemedel man rekommenderar, dock bör AI-monobehandling i 5 år ses som ett förtahandsval till postmenopausala kvinnor med ER-positiv tumör eftersom det är en mer effektiv behandling än TAM. Sekventiell behandling med AI följt av TAM till en total behandlingstid på 5 år är dock ett tilltalande alternativ för kvinnor med ER-positiv bröstcancer av lågrisktyp eftersom det ger en viss ”fördelning” av biverkningarna.

Ytterligare ett sätt att använda AI är förlängd endokrin behandling vilket ges i form av AI i 5 år till kvinnor som är sjukdomsfria efter 5 års behandling med TAM. I regel gäller detta i kvinnor som var premenopausala när TAM sattes in men som fem år senare har blivit postmenopausala.

Den viktigaste studien (MA-17) av förlängd behandling med letrozol i 5 år jämfört med placebo visade en minskad absolut risk för återfall på 4,6 % efter 4 år motsvarande HR 0,58 (513). Samma studie visade en trend mot förbättrad total överlevnad vid analys enligt ”intention to treat”: HR 0,82 (95 % CI 0,57–1,19). I en senare analys användes även statistiska metoder (IPCW respektive SCC) i syfte att korrigera för den övergång till letrozol som gjordes av 66 % av kvinnorna i placebogruppen; man fann då en minskad relativ risk för att avlida i förtid på 35–24 % (514). De två andra randomiserade studierna av förlängd behandling med AI är båda av sämre kvalitet (515, 516).

Det finns numera också data på förlängd behandling med AI, i form av letrozol givet i totalt 10 år (517). Studien inkluderade 1918 kvinnor som efter 5 år med letrozol utan återfall randomiserades mellan ytterligare 5 år med letrozol och placebo, en fortsättning av MA 17-studien (517). Nära 70 % av patienterna hade från början TAM i cirka 5 år innan de sattes på letrozol, vilket innebar totalt upp till 15 års endokrin behandling för vissa patienter. Efter en medianuppföljning från randomiseringen på 6,3 år sågs en relativt liten effekt på återfall men om man räknade med både återfall och nya kontralaterala bröstcancer var bröstcancerfri överlevnad 95 % efter 5 år med letrozol jämfört med 91 % med placebo ( $p = 0,01$ ). Tretton av 67 händelser i letrozolgruppen var kontralateral cancer medan motsvarande i placebogruppen var 31/98. Ingen skillnad i överlevnad, 93 % med letrozol i totalt 10 år jämfört med 94 % efter 5 års letrozol och 5 års placebo. Studien inkluderade 47 % pN0-tumörer vilket förklarar relativt få händelser men studien visar att behandlingen är genomförbar utan att biverkningarna blir alltför markerade. Som väntat såg man mer skelettsmärta, osteoporos och fler frakturer (14 % vs 9 %) i letrozolgruppen jämfört med placebogruppen. Andelen som stod på skelettstärkande läkemedel var lika i grupperna (517). Med de blygsamma effekter som uppnåddes kan knappast denna behandling rekommenderas generellt ens till kvinnor med pN+-tumör men frågan bör diskuteras med kvinnor som har en hög beräknad kvarstående återfallsrisk.

#### 15.2.2.1. Osteoporos

Vid behandling med AI måste man beakta den högre risken för osteoporos. Riskökningen för frakturer är dock måttlig; i en översiktsartikel om frakturincidens i 7 stora adjuvantstudier med AI jämfört med TAM var den absoluta riskökningen för frakturer i ATAC-studien 3,3 % och i BIG1-98 2,8 %. I sekvensstudierna där AI gavs under 2–3 år var den absoluta ökningen 0,3–2,1 % och i MA-17 där letrozol jämfördes med placebo (endast 30 månaders uppföljning) var skillnaden icke-signifikant, 0,7 % (518). Den totala frakturrisken var enligt den senaste metaanalysen 13,2 % inom 10 år för 5 år med AI jämfört med 10,4 % för 5 års behandling med TAM. Läkemedelsboken (<https://lakemedelsboken.se/>) rekommenderar frakturrisksbedömning med hjälp av [www.shcf.ac.uk/FRAX/](http://www.shcf.ac.uk/FRAX/). Man går vidare med bentäthetsmätning (DEXA) om frakturrisken enligt FRAX är > 15 % på 10 år samt vid FRAX < 15 % om annan stark risk föreligger, till exempel insättning av kortison. Det förefaller därför rimligt att patienter som har minst en stark riskfaktor utöver planerad AI-behandling bör skickas för DEXA och att eventuell anti-resorptiv behandling ges i enlighet med rekommendation från respektive osteoporosmottagning. Notera att TAM motverkar osteoporos vilket har betydelse då man ger sekventiell behandling med AI följt av TAM.

Flera av de stora randomiserade studierna som jämför AI med TAM har även haft tilläggsprotokoll för att undersöka effekterna på den hälsorelaterade livskvaliteten. Några signifikanta skillnader mellan de olika typerna av hormonella läkemedel har dock inte framkommit (519-521).

### 15.2.3. Ovariell suppression

Den senast publicerade metaanalysen av kastrationsbehandling, som endast inkluderade studier där LHRH-analoger använts (522), omfattade 11 900 patienter med en medianuppföljningstid på 6,8 år. Samtliga analyser var begränsade till de cirka 9 000 ER-positiva patienterna. De data som belyste LHRH jämfört med ingen systemisk behandling visade en icke-signifikant relativ riskminskning på 28 % för återfall ( $p = 0,08$ ). I denna analys ingick dock endast 338 patienter. Effektens storlek är dock i samma storleksordning som i en tidigare metaanalys, vilken visade en signifikant överlevnadsvinst efter ooforektomi (264). När LHRH + TAM jämfördes med enbart TAM ( $n = 1\ 013$ ) såg man ingen signifikant minskning av återfall eller död (522). Inte heller när LHRH gavs som tillägg till enbart cytostatika ( $n = 2\ 376$ ) eller när cytostatika och TAM gavs med eller utan LHRH ( $n = 365$ ) uppnåddes statistisk signifikans. När man däremot lade ihop de studier som studerade LHRH som tillägg till cytostatika, TAM eller kombinationen av dessa fann man en signifikant relativ riskminskning på 12,7 % ( $p = 0,02$ ) för återfall men inte för överlevnad ( $p = 0,4$ ). I studierna med cytostatikabehandling var LHRH:s gynnsamma effekt begränsad till kvinnor upp till 40 års ålder ( $n = 745$ ) för vilka man såg en HR på 0,75 (95 % CI 0,61–0,92) för återfall och 0,73 (95 % CI 0,56–0,94) för dödlighet (522). Den optimala behandlingens längden för LHRH-analoger är okänd, men i den senaste översiktsartikeln (522) hade två års behandling tillämpats i 12 av 16 studier. Den av tillverkaren rekommenderade behandlingstiden på tre år baseras på en enstaka klinisk studie som omfattar 1 034 receptorpositiva premenopausala kvinnor där man jämförde goserelin + TAM med enbart CMF (523).

Frågan om TAM + LHRH är effektivare än TAM enbart bland premenopausala kvinnor belyses i en nyligen publicerad metaanalys (524) som omfattar 4 studier med totalt 6279 kvinnor vilket är betydligt mer än motsvarande jämförelse ( $n = 1\ 378$ ) i EBC/CCG's senaste metaanalys från 2007 (522). Yan och medarbetare kunde inte påvisa någon skillnad mellan TAM + LHRH och TAM enbart avseende sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad. I två av de ingående studierna rapporterades att den eventuellt gynnsamma effekten av LHRH i tillägg till TAM tycks vara begränsad till de yngsta patienterna, i ZIPP-studien (525) de som var yngre än 40 och i SOFT de som var yngre än 35 (526). Tyvärr är det få händelser i dessa subgrupper varför analysen måste göras baserat på individdata så att samtliga studier kan tas med för att besvara denna viktiga fråga. I SOFT-studien framkom att ett flertal olika biverkningar i större omfattning drabbade gruppen som fick TAM + LHRH: vallningar, svettningar, miskad libido, vaginal torrhet, sömnbesvär, depression, muskuloskeletala symtom samt hypertoni och glukosintolerans (526).

En annan viktig fråga är om AI + LHRH-analog är effektivare än TAM + LHRH-analog vid behandling av premenopausala kvinnor. I en studie av den österrikiska bröstcancergruppen (527) randomiserades 1 803 premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer mellan TAM + goserelin och anastrozol + goserelin. Efter nära åtta års uppföljning sågs ingen skillnad avseende sjukdomsfri överlevnad, medan total överlevnad var sämre för anastrozol jämfört med TAM, riskkvot för död 1,63 (1,05–2,52) med en absolut skillnad på cirka 2 % (528). TEXT- och SOFT-studierna innehöll jämförelser mellan exemestan + LHRH och TAM + LHRH som tillsammans omfattade nära 4 700 patienter men med relativt kort uppföljning, median 58 månader (529).

Sjukdomsfri överlevnad var bättre med exemestan + LHRH jämfört med TAM + LHRH med en absolut förbättring på 3,8 %, HR 0,72 (0,60–0,85). Även fjärrmetastafri överlevnad var bättre bland de som fick exemestan + LHRH, absolut minskning 1,8 % med HR 0,78 (0,62–0,97). Total överlevnad skiljde sig inte, men HR 1,14 (0,86–1,51) indikerar ändå att man inte kan utesluta en ökad dödlighet med AI + LHRH jämfört med TAM + LHRH. Att två stora randomiserade studier av AI + GNRH vs TAM + GNRH (528, 529) visar en riskkvot på  $> 1$  för total

överlevnad (ABCSG12 HR 1,63 p = 0,03; TEXT/SOFT HR 1,14 p = 0,37) inger viss oro. Det finns även andra data som tyder på att kvinnors östrogennivåer kan påverka den långsiktiga hälsan, en långtidsuppföljning efter 24 år av Nurses Health Study visade en riskkvot för död 1,12 (1,03–1,21) när 16 000 kvinnor som genomgått ooforektomi jämfördes med 13 000 kvinnor som hade bevarade äggstockar. Bland kvinnor som aldrig tagit HRT och som genomgick ooforektomi före 50 års ålder var riskökningen 40 % (530). Biverkningsprofilen skiljer sig delvis, exemestan + LHRH gav mer besvär med vaginal torrhet, minskad libido, smärta i leder och muskler. Även osteoporos var vanligare i armen som innehöll exemestan, 13 % mot 6 %. TAM + LHRH orsakade däremot mer flytningar och vallningar (529).

#### 15.2.4. Hur fastställer man menopausalt status och vilka patienter bör inte få primär aromatashämmande behandling?

Den allmänna definitionen av postmenopaus är när en period av tolv konsekutiva månader gått utan vaginal blödning. Detta i kombination med ett förhöjt follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) ger en relativt säker bedömning av att en kvinna är postmenopausal. Perioden innan postmenopaus inträffar kallas perimenopaus. Denna period kan hos vissa kvinnor pågå i flera år med långa perioder utan vaginala blödningar och efterföljande perioder med blödningar igen. I Sverige är medianåldern för menopaus 51 år.

AI till den pre- och perimenopausala kvinnan är sannolikt generellt ineffektiva. AI sänker östrogenkoncentrationen vilket ger negativ feedback på hypotalamus och hypofys (531). Det resulterar i sin tur i en ökad gonadotropininsöndring. Hos perimenopausala kvinnor kan detta leda till att den kvarvarande funktionen i ovarierna stimuleras så att produktionen av androgen och östrogen i ovarierna ökar. De ökade östrogennivåerna kan ligga långt över den terapeutiska intentionen och behöver inte alltid resultera i en bortfallsblödning. En kvinna som behandlas med AI kan alltså inte följas genom att mäta gonadotropinvärden för att säkerställa postmenopausalt status. I allmänhet är också de östrogenmetoder som finns på rutinlaboratorier inte tillräckligt känsliga för att upptäcka låga nivåer av östrogen. Ett högt östradiolvärde ger däremot direkt besked om aktiva ovarier och sannolikt inadekvat behandling.

Kvinnor som menstruerat innan cytostatikabehandlingen påbörjats är mycket svårbedömda vad gäller menopausstatus efter genomgången behandling. Olika cytostatikakombinationer har rapporterats ge olika stor frekvens av ovariell insufficiens, vilken också är beroende av patientens ålder vid behandling. I studier har olika definitioner av amenorré använts, vilket försvårar tolkningen av de sparsamma data som finns. I en nyligen publicerad dansk-svensk studie var frekvensen amenorré 77 % efter FEC x 7. För kvinnor upp till 40 år var frekvensen 38 % och för de > 40 år 89 % (532). När det gäller regimer med taxaner tycks dessa i stort ligga inom samma risknivåer som rena antracyklinregimer (533-537).

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

Kvinnor som haft regelbundna menstruationsblödningar före cytostatikabehandlingen bör betraktas som pre- eller perimenopausala även om blödningarna upphört direkt efter cytostatikabehandlingen. Det finns en risk att AI kan framkalla östrogenproduktion i perimenopausala ovarier vilket kan leda till att man inte uppnår en adekvat antiöstrogen effekt. TAM kan likväl som AI påverka feedbackmekanismen till hypotalamus och hypofys, vilket leder

till ökad insöndring av gonadotropiner som i sin tur stimulerar till ovulation. Gonadotropinnivåer kan alltså inte användas för att bedöma postmenopausalt status om kvinnan behandlas med TAM, till exempel inför byte till AI. Den perimenopausala kvinnan bör alltid erbjudas adekvat preventivmedelsrådgivning.

### 15.3. Endokrin behandling vid ductal cancer in situ

En Cochraneanalys från 2012 baserad på två randomiserade studier som inkluderat drygt 3000 kvinnor visade att TAM efter bröstbevarande kirurgi för DCIS reducerar antalet nya bröstcancerhändelser (538). TAM reducerade både ipsilaterala DCIS (HR 0,75; 95 % CI 0,61–0,92) och kontralaterala DCIS (HR 0,50; 95 % CI 0,28–0,87). Också kontralateral invasiv cancer minskade (HR 0,57; 95 % CI 0,39–0,83) och det fanns en trend till reduktion av ipsilateral invasiv cancer (HR 0,79; 95 % CI 0,62–1,01).

I NSABP B-24 randomiserades 1799 patienter mellan placebo och TAM i 5 år efter bröstbevarande operation och strålbehandling för DCIS. Efter 163 månaders uppföljning påvisades signifikant färre invasiva samsidiga återfall i tamoxifengruppen (HR = 0,68, P = 0,025) och kontralateral cancer reducerades i samma storleksordning (539). Nyttan av TAM gällde endast de med hormonreceptorpositiv DCIS (HR för bröstcancerhändelse efter 10 år = 0,49; p = 0,001) (540).

I UK/ANZ randomiserades 1701 kvinnor till antingen strålbehandling, TAM, strålbehandling + TAM eller ingen efterbehandling alls efter bröstbevarande operation för DCIS. TAM reducerade signifikant risken för alla nya brösthändelser (HR 0,71, p = 0,002), ipsilateral DCIS (HR 0,70, p = 0,03) och kontralaterala bröstcancrar (HR 0,44, p = 0,005), men minskade inte frekvensen av ipsilaterala invasiva återfall (541).

Ingen effekt på total överlevnad sågs. Endast en av studierna rapporterade bieffekter (toxicitet, humörförändringar, djup ventrombos, lungemboli och endometrie cancer) och man såg ingen signifikant skillnad mellan TAM och placebo. En icke signifikant trend för ökad risk för endometrie cancer visades för tamoxifengruppen.

I IBIS-2 och NSABP B-35, jämför man AI och TAM för postmenopausala kvinnor efter bröstbevarande operation med och utan strålbehandling för DCIS. I NSABP B-35 föreligger en liten men signifikant skillnad i bröstcancerfritt intervall (BCFI) vid 10-år, 89,2 % för TAM och 93,5 % för anastrozol (HR, 0,73; p = 0,03). Skillnaden märktes sent under uppföljningen och gällde kvinnor under 60 år vid diagnos (542). I IBIS-2 inkluderades 2 980 patienter; det var ingen skillnad i återfallsfrekvens (67 i anastrozol respektive 77 i TAM-armen, HR 0,89, 95 % CI, 0,64–1,23). 33 dödsfall noterades i anastrozol-armen och 36 i TAM-armen (HR 0,93, 95 % CI, 0,58–1,50) (59).

Efter bröstbevarande kirurgi för DCIS kan 5-års endokrin behandling övervägas. ER och PR-status ska då utföras. Endokrin behandling rekommenderas inte generellt men bör övervägas vid ER-positiv DCIS när nyttan för den enskilda patienten bedöms överstiga nackdelarna. Någon överlevnadsvinst finns sannolikt inte och risken för bieffekter måste tas i beaktande.

Forskning så här långt har inte kunnat definiera några specifika riskgrupper. Utbredning och nukleär grad har en viss korrelation till återfallsrisk. Yngre kvinnor har större risk för återfall och mindre risk för bieffekter jämfört med äldre kvinnor.

## 15.4. Östrogenbristsymtom

### Rekommendationer

Samtliga redovisade behandlingar mot svettningar och vallningar har svag–måttlig evidens.

- Motion och akupunktur ger inte svåra biverkningar.
- Venlafaxin och gabapentin kan prövas medan klonidin ofta ger svåra biverkningar vilket begränsar användandet.
- Paroxetin och fluoxetin bör undvikas vid samtidig tamoxifenbehandling.
- Alla så kallade naturpreparat ska undvikas till bröstcancerpatienter.

Värmevallningar drabbar 65–85 % av kvinnor med bröstcancer med eller utan behandling (543–545). Det är en något högre prevalens jämfört med friska kvinnor i klimakteriet. Det förefaller också som svettningarna och vallningarna är något värre och håller i sig längre hos kvinnor som behandlats för cancer (546). Svettningar och vallningar kan i sin tur orsaka sömnstörningar (547). HRT (hormone replacement therapy) lindrar vallningar med 75 % jämfört med placebo (548). Placeboeffekterna är dock stora, 30–50 %, i undersökningar om svettningar och vallningar sannolikt på grund av naturförloppet av dessa symtom (548).

Tre randomiserade studier med HRT till kvinnor med bröstcancer har genomförts varav två har visat en ökad risk för återfall (63, 549, 550). En 10-årsuppföljning av den så kallade Stockholmsstudien visade ingen ökad risk för bröstcanceråterfall men en signifikant ökad risk för ny kontralateral bröstcancer (HR 3,6, 95 % CI 1,2–10,9;  $p = 0,013$ ) (64). HRT anses därför kontraindicerat vid tidigare bröstcancer. En rad alternativa behandlingar mot svettningar och vallningar har därför prövats.

Kognitiv beteendeterapi och motion tillsammans eller var för sig har visat sig ge mindre besvär av bortfallssymtom jämfört med kontroll (551). Flera studier med akupunktur har utförts med olika typer av kontrollbehandlingar men inga tydligt signifikanta förändringar kan uppvisas med aktiv akupunktur (552, 553).

Vad gäller läkemedelsbehandling mot svettningar och vallningar har SSRI, SNRI, gabapentin och klonidin prövats i randomiserade kontrollerade studier. Generellt kan man säga att SSRI-preparat har måttlig effekt på svettningar och vallningar (554). Flera SSRI-preparat, särskilt paroxetin och fluoxetin, hämmar leverenzymet cytokrom P-450 2D6 (CYP2D6) vilket i sin kan påverka nedbrytningen av TAM och sänka nivåerna av aktiva metaboliter vilket kan behöva beaktas. SNRI-preparatet venlafaxin påverkar CYP2D6 i mindre utsträckning och har i doser om 37,5–75 mg/dag visats ge 40–60 % mindre svettningar och vallningar jämfört med placebo (555–557). Liknande data finns för klonidin (556, 557) och gabapentin (553, 557, 558). Det saknas långtidsstudier på samtliga ovan nämnda preparat.

Behandlingarna kan också orsaka mer eller mindre uttalade biverkningar som förstoppning, huvudvärk, torr mun, yrsel och aptitförändringar, vilket begränsar användandet av de olika läkemedlen (557).

Inga naturpreparat har visat sig ge effekt på svettningar och vallningar och kan dessutom innehålla östrogenlika substanser vilket gör dem olämpliga att använda till bröstcancerpatienter.



## 15.5. Lokala östrogenbristsymtom

### Sammanfattning

För kvinnor som behandlas med AI (++):

- undvik samtidig behandling med vaginalt applicerat östrogen
- rekommendera i första hand östrogenfria behandlingar såsom Replens® eller Repadina Plus®
- rekommendera glidmedel vid samlag
- vid klåda, tänk på svampinfektion och bakteriell överväxt, remittera till gynekolog vid behov
- vid fortsatta besvär, överväg byte till TAM
- vid tamoxifenbehandling, välj lågpotent vaginalt östrogen i första hand om hormonfria alternativ inte är tillräckliga.

### Rekommendationer

Behandling med AI syftar till att minska östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor (A).

Patienter utan behandling med AI:

- I första hand ska lågpotenta lokala *östriolpreparat* (Ovesterin® eller Blissel) väljas om hormonfria alternativ inte är tillräckliga. Perorala beredningar bör undvikas.
- Patienter behandlade med AI:
- Så länge bevis saknas för att vaginala östrogener inte minskar effekten av AI rekommenderas följande:
  - Vaginalt applicerat östrogen till kvinnor behandlade med AI är på grund av ovanstående olämpligt. Data angående återfallsrisk och död vid en sådan kombination saknas dock (D).
  - Hormonfri behandling enligt ovan är förstahandsalternativ vid vaginal torrhet för patienter som behandlas med AI. Vid samlagssmärta kan vanligt glidmedel rekommenderas. Vidare kan också barnolja i stället för tvål rekommenderas vid underlivstvätt samt vattenexponering högst en gång dagligen. Naturmaterial i underkläder och löst sittande plagg är att föredra.
  - Vid behandlingssvikt på hormonfri gel och där följsamheten till AI är dålig på grund av vaginal torrhet rekommenderas ett, åtminstone tillfälligt, byte till TAM med tillägg av lågpotent lokalt *östriolpreparat* (Ovesterin® eller Blissel) för de patienter som behandlas adjuvant (D).
- För patienter med metastaserad bröstcancer kan lågpotenta lokala *östriolpreparat* (Ovesterin® eller Blissel) prövas om hormonfria alternativ inte är tillräckliga. Förnyad remissionsbedömning bör göras inom 3 månader efter insättandet (A).



### 15.5.1. Bakgrund

Torra slemhinnor är ett vanligt symptom vid såväl cytostatikabehandling som vid antiöstrogen behandling för bröstcancer. Det har rapporterats drabba upp till 50 % av alla kvinnor med bröstcancerbehandling (544). Torra slemhinnor ger urinvägsproblem och samlagssmärta och har en negativ effekt på livskvaliteten. Kvinnor som står på AI och GnRH-analoger drabbas i större utsträckning av torra slemhinnor jämfört med dem som får TAM (511, 544).

### 15.5.2. Patogenes

Sänkta östrogennivåer efter klimakteriet leder till flera förändringar i vaginalslemhinnan som minskat blodflöde, minskat kollageninnehåll, minskad tjocklek av slemhinnan samt ökat pH. Detta kan leda till torra slemhinnor, klåda, samlagssmärta och återkommande underlivsinfektioner såsom bakteriell vaginos och svampinfektioner. ATAC-studien av postmenopausala kvinnor visade att flytningar och klåda var signifikant vanligare hos kvinnor behandlade med TAM, medan torra slemhinnor och samlagssmärta var signifikant vanligare hos kvinnor som fått anastrozol (511).

### 15.5.3. Behandling

#### 15.5.3.1. Lokalbehandling med endokrina preparat

Lokal östrogenbehandling är en effektiv behandling av närmare 90 % av de lokala östrogenbristsymtomen efter klimakteriet (559). I Sverige finns två olika typer av lokal östrogenbehandling, medelpotenta och lågpotenta östrogener. Ingen skillnad mellan terapeutiska effekter kan påvisas, men eventuellt skillnader i biverkningar.

#### 15.5.3.2. Östriol

Östriol är ett lågpotent östrogen. Den biologiska aktiviteten är minst 10 ggr lägre jämfört med östradiol (560, 561). Det finns i dag två östriolpreparat på den svenska marknaden, Ovesterin (vaginalkräm 1 mg/g eller vagitorium 0,5 mg) och Blissel 50 µg/g. Ovesterin vaginalkräm har visats minska samlagssmärta och klåda signifikant jämfört med placebo (562), och har inte associerats med systembiverkningar. Vaginal resorption har visats även efter 56 dagars behandling vid daglig användning av Ovesterin (563). Den normala doseringen är 2 ggr/vecka. Även mycket låg östriolkoncentration (Blissel 50 µg/g) har visats ge signifikant bättre effekt på vaginal torrhet jämfört med placebo (564).

Östriol i peroral tablettform (Ovesterin®) kan orsaka endometrieblödning samt har associerats med en högre risk för endometrie cancer. Det rör sig sannolikt om systemiska östrogeneffekter som även kan innefatta bröstet.

#### 15.5.3.3. Östradiol

Vagifem® vaginaltablett innehåller naturligt 17beta-östradiol, ett medelpotent östrogen. Läkemedlet har god effekt på lokala besvär. I en liten studie av kvinnor som står på AI har man visat upp till premenopausala nivåer av östradiol efter vaginalt applicerat östrogen även efter flera veckors behandling (565). I större studier har man också visat att vaginal resorption av östradiol sker även efter lång tids behandling (12, 36 och 52 veckor) med Vagifem® doserat 2 ggr/vecka till kvinnor i menopaus utan bröstcancer (566-568). På grund av ovanstående avråds från kombinationen AI och lokal östrogenbehandling, speciellt med östradiol.

#### 15.5.3.4. Lokalbehandling med icke-endokrina preparat

I dagsläget finns två typer av hormonfri behandling för vaginal atrofi: dels Replens® som i en liten randomiserad studie har visat samma effekt på klåda, irritation och dyspareuni som östriolkräm ([569](#)), dels hyaluronsyra som vagitorium, Repadina Plus®, vilket också i en liten randomiserad studie visat effekt på vaginal atrofi och symtomlindring av vaginala besvär ([570](#)). Preparaten har inga systembiverkningar.

Vid torra slemhinnor ökar risken för underlivsinfektioner (vulvovaginit) som ska behandlas beroende av agens. En gynekologisk undersökning behövs för diagnostik. Vanligen rör det sig om återkommande symtom av bakteriell vaginos och candidainfektioner. Vid klåda och flockig flytning kan receptfria lokala antimykotika rekommenderas i första hand. Vid behandlingssvikt på dessa rekommenderas en gynekologisk bedömning.

## KAPITEL 16

# Adjuvant cytostatikabehandling

## 16.1. Cytostatikabehandling, data från EBCTCG:s metaanalyser

### Sammanfattning

- Behandling med CMF-likare regimer ger 24 % relativ minskning motsvarande cirka 6 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten efter 10 år (++++).
- Antracyklinbaserad cytostatikabehandling av typen FEC/FAC ger jämfört med CMF-baserade regimer 4 % absolut förbättring av överlevnaden efter 10 år (++++).
- Regimer med höga doser av antracyklin innebär en ökad risk för hjärtrelaterad dödlighet. Antracyklin, särskilt i kombination med cyklofosamid, och medför < 1,0 % ökad risk för leukemi/MDS om man iakttar numera rekommenderade dosnivåer (++++).
- I stället för FEC kan EC ges utan att bröstcanceröverlevnaden försämras (+++).
- Cytostatikabehandling där taxan ingår ger jämfört med behandling utan taxan 13 % relativ minskning samt 1,4–2,8 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten (++++).
- De bästa regimerna med antracyklin och taxan beräknas ge cirka 13 % absolut minskad bröstcancerdödlighet jämfört med ingen cytostatikabehandling (++++).
- Dostäta regimer reducerar ytterligare risken för återfall och förbättrar bröstcancerdödligheten med 2,9 % i absoluta tal (14 % relativ minskning) jämfört med olika standardregimer givna var tredje vecka (++++).

EBCTCG torde ha en särställning vad det gäller metaanalyser eftersom de alltid är baserade på analys av individdata från varje studie som ingår. Målsättningen är också att alltid ha med individdata från alla studier, för att minska risken för ”publication bias”, eftersom initialt presenterade studier med ”positiva” resultat torde ha lättare att bli publicerade.

Att adjuvant behandling med cytostatika efter primär kirurgi kan eliminera mikrometastasering och därmed förbättra 5-årsöverlevnaden vid bröstcancer var något som man kunde påvisa i den första systematiska översikten från EBCTCG ([498](#)). Genom sammanslagna resultat från 40 randomiserade cytostatikastudier med totalt över 13 000 patienter kunde man även visa att kombinationsbehandling är effektivare än behandling med enstaka cytostatika, samt att cytostatika med 8–24 månaders duration inte gav någon överlevnadsvinst jämfört med 4–6 månaders behandling ([498](#)).

I metaanalysen från 2012 kunde man presentera data från 123 randomiserade studier med totalt 100 000 deltagare avseende effekten av kombinationsbehandling med cytostatika. För första gången innehöll rapporten data från studier av taxaner (paklitaxel och docetaxel). Totalt för alla studier som jämförde regimer med och utan taxaner var den relativa minskningen av bröstcancerdödlighet 13 % och motsvarande absoluta minskning av andelen döda efter 8 år var 1,4–2,8 % beroende på kontrollarmens design. Analysen bekräftade också att den äldre typen av cytostatika, CMF, är likvärdig med fyra antracyklinbaserade kurer av typen AC – båda minskar den relativa risken för bröstcancerdödlighet med 20–25 %. Däremot är regimer med högre totaldos av antracyklin ( $> 360 \text{ mg/m}^2$  epirubicin eller  $> 240 \text{ mg/m}^2$  doxorubicin) som FEC eller FAC effektivare än CMF, med en relativ riskminskning på 20 % för att avlida av bröstcancer. Motsvarande absoluta minskning av dödligheten efter 10 år var 4,1 %. I studier som testade antracyklinbaserade cytostatika (FAC) mot ingen adjuvant cytostatikabehandling var den relativa riskminskningen för bröstcancerdödlighet 36 % med en absolut på 6,5 % efter 10 år (571).

Subgruppsanalyser visade att ålder, lymfkörtelstatus, tumörstorlek, differentieringsgrad, östrogenreceptorstatus och tamoxifenanvändning inte på något tydligt sätt påverkar den relativa riskminskningen för bröstcancerrelaterad död (571), som ligger på cirka en tredjedel efter de bästa taxan- och antracyklinbaserade regimerna. Den absoluta vinsten av att den relativa bröstcancerdödligheten minskar med en tredjedel, beror givetvis på den absoluta risk patienten skulle ha utan cytostatikabehandling, vilket hos ER-positiva är den risk som återstår efter lämplig endokrin behandling. Sammanlagt beräknas den totala absoluta minskningen av död i bröstcancer ligga på 13 % efter 10 år för de bästa regimerna (571).

I EBCTCG:s översikt från 2005 redovisas även långtidstoxiciteten efter genomgången kombinationsbehandling med cytostatika. Icke-bröstcancerrelaterad dödlighet beräknat på sammanlagt nära 29 000 patienter visade ingen skillnad, med en incidensrat på 0,7 % per år både för de cytostatikabehandlade och för de som ingått i kontrollgrupper. För de kvinnor som ingått i studier med antracyklin jämfört med kontroll ( $n = 23\ 000$ ) var motsvarande dödlighet 0,7 % respektive 0,6 %. För vaskulärt betingad dödlighet sågs ingen skillnad medan hjärtrelaterad dödlighet låg högre för regimer med antracyklin jämfört med regimer utan antracyklin. Dessutom sågs en numerisk trend för ökad risk för leukemi med antracyklinbehandling jämfört med ingen cytostatikabehandling. Sammantaget innebär det en överdödlighet som kan ligga på några promille per 10 år, det vill säga betydligt mindre än det tilläggsvärde på cirka 4 % som antracyklinet ger utöver CMF-liknande behandling (264). En översikt med data från 19 randomiserade studier med totalt 9 800 patienter där epirubicin ingått, visade att regimer med  $< 600 \text{ mg/m}^2$  totaldos epirubicin, respektive  $< 6\ 000 \text{ mg/m}^2$  cyklofosfamid, medför en risk på  $< 1\ %$  för att drabbas av akut myeloisk leukemi/MDS (572).

Ytterligare viktiga metaanalyser baserade på individuella patientdata är nyligen presenterade från EBCTCG; dels dostät terapi given var annan vecka jämfört med var tredje vecka och dels givande ingående cytostatika i sekvens versus motsvarande preparat tillsammans.

I strikt bemärkelse är skillnaden mellan dostät och konventionell behandling att man ger samma läkemedel med samma totaldos men på kortare tid i en dostät regim. Individbaserade data erhöles från 25 av 31 studier, motsvarande 34 122 av 36 292 individer, data alltså kompletta för 94 % av patienterna (573).

För 15 512 individer studerades dostät behandling givet var annan vecka versus nuvarande standard med cytostatikabehandling var tredje vecka. Man visade att för den dostäta behandlingen fick man en 17-procentig reduktion av återfall (HR 0.83, 95 % KI 0.78–0.89,  $p < 0.0001$ ). 10-årsvinsten i absoluta tal var 4,4 %. För bröstcancerdödlighet var motsvarande 10-årsvinst 2,9 %. KI 1.2–4.6, motsvarande en 14-procentig relativ vinst (HR 0.86, 95 % KI 0.79–0.93,  $p = 0.0003$ ).

11 028 kvinnor ingick i den individbaserade metaanalysen för sekventiellt givna regimer versus samtidigt givna cytostatika; man fick en relativ vinst vad det gäller återfall på 13 % (HR 0.87, 95 % KI 0.8–0.94,  $p = 0.0006$ ), motsvarande en 10-års absolut vinst på 3,2 % (95 % KI 0.8–5.6). För bröstcancerdödlighet var den relativa vinsten 11 % (HR 0.89, 95 % CI 0.80–0.99,  $p = 0.03$ ). Den absoluta 10-årsvinsten var 2,1 % (95 % CI 0.1–4.1).

Den relativa nyttan syntes likvärdig för patienter med ER-negativ sjukdom versus ER-positiv sjukdom, oaktat att den absoluta nyttan var större för patienter med ER-positiv sjukdom i den sammanlagda analysen av dostät behandling och sekventiellt given behandling ([573](#)).

## 16.2. Cytostatikabehandling, data från andra relevanta studier

### Sammanfattning

- Högre antracyklindos ger måttligt förbättrad sjukdomsfri överlevnad jämfört med lägre dos, relativ riskminskning 12 % (++++).
- Benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling jämfört med olika typer av kontrollregimer har inte visat någon ökad total överlevnad (++++).
- Paklitaxel givet veckovis är mer effektivt än paklitaxel givet var 3:e vecka (+++).
- Dostät cytostatikabehandling given var 14:e dag ger bättre sjukdomsfri överlevnad jämfört med konventionell cytostatikabehandling var 3:e vecka med 16 % lägre relativ risk för återfall (++++).
- Dostät cytostatikabehandling ger bättre total överlevnad jämfört med konventionell cytostatikabehandling var 3:e vecka med 14 % lägre relativ risk för förtida död (++++).
- G-CSF som tillägg till cytostatika minskar risken för neutropen feber med 73 % (++) och för tidiga dödsfall med 68 % (++)).
- Tillägg av kapecitabin till regimer med antracyklin och taxan har visat en förbättrad total överlevnad, relativ riskminskning 31 % (++) medan sjukdomsfri överlevnad inte tycks förbättras med tillägg av kapecitabin (++)).

### Rekommendationer

- För både pre- och postmenopausala patienter där tumören har bristande endokrin känslighet och patienter med lymfkörtelnegativ bröstcancer med riskfaktorer eller lymfkörtelpositiv bröstcancer rekommenderas behandling med kombinationscytostatika (A).
- För patienter med måttlig riskökning eller kontraindikation mot taxan kan man ge adekvat doserad antracyclinregim såsom (F)E75-90C x 6 givet var 3:e vecka (A).
- För patienter med lymfkörtelnegativ bröstcancer med minst en riskfaktor, (Luminal B/grad III, HER2-pos) samt lymfkörtelpositiv bröstcancer bör man ge taxaninnehållande cytostatika (A), till exempel:

$E_{90}C_{600} \times 3 \rightarrow \text{docetaxel}_{80-100} \times 3$  givet var 3:e vecka (A), eller den omvända sekvensen med docetaxel först (B).

$E_{90}C_{600} \times 3 \rightarrow \text{paklitaxel} \times 12$  givet veckovis, eller

TAC x 6 givet var 3:e vecka.

- För patienter med bröstcancer av högrisktyp, exempelvis N 1 och ER-neg eller N + 4 bör man överväga dostät antracyclin – taxanbaserad cytostatikabehandling (A).
- För patienter med bröstcancer av högrisktyp, exempelvis N 1 och ER-neg eller N + 4, kan man överväga cytostatikabehandling som innehåller kapecitabin (B):

$\text{Docetaxel}_{60} (\text{cape}_{900} \times 2 \text{ d } 1-14) \times 3 \rightarrow E_{90}C_{600} (\text{cape}_{900} \times 2 \text{ d } 1-14 \times 3, \text{ givet var } 3:e \text{ vecka}.$

- För patienter där antracykliner och taxaner bedöms mindre lämpliga kan man ge klassisk CMF i sex kurer (A).
- För patienter med 1–3 positiva lymfkörtlar som har en starkt endokrint känslig tumör, om det inte finns andra riskfaktorer (Luminal A), överväga att enbart ge endokrin behandling (B).

### Rekommendationer för tillväxtfaktorer G-CSF och erytropoetin vid adjuvant och neoadjuvant cytostatikabehandling

- För kurativt syftande cytostatikabehandling är adekvat dosintensitet av betydelse. Tillägg av G-CSF bör då ges till de patienter som riskerar för låg dosintensitet eller då risken för neutropen feber ligger i nivån 20 % eller högre (A), måste användas för dostäta regimer och gäller exempelvis för standardregimerna FEC100+ docetaxel 100 och TAC och G-CSF måste ges vid dostäta regimer.
- Om patienten har anemi som är associerad med försämrad funktionsförmåga bör man ge transfusion (A).
- Erytropoetin bör i princip inte användas när man har kurativ intention med behandlingen (D).

#### 16.2.1. Dosintensiv adjuvant cytostatikabehandling

Den amerikanska NSABP-gruppen har undersökt den potentiella betydelsen av dosintensitet för cyklofosfamid i två adjuvantstudier (B-22 och B-25). Olika dosintensitet och kumulativa doser av cyklofosfamid har jämförts i olika behandlingsarmar där doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> har använts i samtliga. Resultaten ger inget stöd för att gruppvis och konventionell doseskalering av cyklofosfamid över 600 mg/m<sup>2</sup>, tillsammans med doxorubicin i dosen 60 mg/m<sup>2</sup>, ger en signifikant överlevnadsvinst ([574](#), [575](#)).

För antracyklinbaserad adjuvant behandling finns en metaanalys baserad på 6 studier med 6 866 kvinnor där regimer med antracyklin i högre doser jämfördes med lägre doser ([571](#)) (webbappendix). Av dessa var sammanlagt 4 studier med 3 876 kvinnor designade så att endast antracyklindosen varierade, övriga studier innehöll olika doser både av antracyklin och övriga komponenter. I studierna med god design varierade skillnaden i kumulativ epirubicindos 75–200 mg/m<sup>2</sup> och för doxorubicin var skillnaden 120 mg/m<sup>2</sup> för den kumulativa dosen. Högre dos jämfört med lägre dos antracyklin gav en minskad risk för återfall med 0,88 (standardfel 0,05). Den årliga händelsekvoten minskade med 0,7 % vilket motsvarar en absolut förbättring på knappt 7 % efter 10 år. Man fann också en icke-signifikant minskning av förtida död 0,93 (standardfel 0,06) ([571](#)) (webbappendix).

Det potentiella tilläggsvärdet av benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling har analyserats i en metaanalys av 13 randomiserade studier med sammanlagt 6 210 patienter ([576](#)). Överlevnad utan återfall var signifikant bättre för högdosgruppen medan den totala överlevnaden inte skiljde sig åt. Behandlingsrelaterade dödsfall var drygt 8 gånger vanligare med högdosbehandling, RR 8,6 (95 % CI 4,1–17,8) ([576](#)). Fyra publicerade studier med mer omfattande cytostatikabehandling i kontrollarmen visar en trend till färre bröstcanceråterfall för den icke-benmärgsstödda kontrollarmen ([577-580](#)).

Sammanfattningsvis har man inte kunnat påvisa någon fördel för benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling.

#### 16.2.2. Taxaner, val av behandlingsschema

I en stor adjuvant fyrramad studie (AC x 4 → pakli<sub>175</sub> givet var 3:e vecka x 4; vs AC x 4 → pakli<sub>80</sub> veckovis x 12; vs AC x 4 → doce<sub>100</sub> var 3:e vecka x 4; vs AC x 4 → doce<sub>35</sub> veckovis x 12) visade veckovis paklitaxel signifikant bättre 5-årsöverlevnad än paklitaxel givet var 3:e vecka, 89,7 % vs 86,5 %. Resultatet för veckovis paklitaxel var likvärdigt med docetaxel var 3:e vecka ([581](#)).



Eftersom docetaxel<sub>100</sub> x 3 var 3:e vecka innebär väsentligt färre behandlingstillfällen än paklitaxel veckovis samt eftersom paklitaxel veckovis har en högre frekvens av neurotoxicitet (444) är docetaxel var 3:e vecka den vanligaste varianten av taxantillägg i Sverige. Docetaxel används ibland i en lägre dos, 80 mg/m<sup>2</sup>, på grund av att den internationellt sett vanligare dosen 100 mg/m<sup>2</sup> är mer toxisk; grundar sig på data från Finland från några hundra patienter visande en likvärdig behandlingseffekt (582). Eftersom en randomiserad studie med docetaxel i olika dosnivåer (60 mg 75 mg och 100 mg/m<sup>2</sup>) har visat en signifikant dosresponstrend avseende respons och tid till progress (583), är ett rimligt alternativ att inleda med 80 mg, och för dem som tolererar det väl, öka till 100 mg från och med behandlingstillfälle 2.

### 16.2.3. Dostät adjuvant cytostatikabehandling

För metaanalysen av individbaserade data från EBCTCG hänvisas till [avsnitt 16.1](#).

I den hittills största metaanalysen (584) med enbart adjuvanta studier ingår 8 RCT med totalt 17 188 patienter. *De ingående studierna har dock varierande design.* De flesta studierna (6 st) hade antracyklin + taxan i båda armarna. Två studier hade antracyklinbaserad behandling i båda armarna. Studier som innehöll antracyklin + taxan i ena armen men bara antracyklin i den andra uteslöts. Patienter som fick dostät cytostatika hade signifikant bättre överlevnad jämfört med de som fick mer konventionell behandling, HR 0,86 (0,79–0,93). Även sjukdomsfri överlevnad förbättrades med dostät behandling, HR 0,84 (0,77–0,91). ER-negativa subgruppen (analys av 6 studier) hade för överlevnad en något lägre HR 0,80 (0,69–0,92) vilket kan indikera en bättre effekt medan ER-positiva inte hade någon signifikant förbättrad överlevnad med dostät behandling, HR 0,93 (0,82–1,05). *Det bör dock påpekas att konfidensintervallen för ER-positiva och ER-negativa till stor del överlappar varandra vilket gör att en eventuell skillnad måste tolkas med försiktighet.* En relevant anmärkning är att i den systematiska överrisken av Petrelli och medarbetare ingick endast en studie som innehöll docetaxel, och den visade ingen skillnad i effekt mellan konventionell TAC (6 cykler) jämfört med dostät AC – pakli/+/-gem, totalt 8 cykler (585). Taxaninnehållet i övriga studier i översikten utgjordes av paklitaxel. En intressant studie som inte ingår i ovan nämnda översikt men som innehåller docetaxel är PANTHER-studien (586) som är ett svenskt – tyskt – österrikiskt samarbetsprojekt där man undersökt dostät EC x 4 följt av dostät docetaxel x 4, både antracyklindelen och taxandelen gavs med skräddarsydd dosering baserad på nadirvärden för leukocyter och trombocyter. I kontrollarmen gavs FE<sub>100</sub>C x 3 följt av docetaxel<sub>100</sub> x 3. Med 5,3 års uppföljning var den primära effektvariabeln, återfallsfri överlevnad, inte formellt signifikant men en HR på 0,79 (95 % CI 0,61–1,01) med p = 0,06 (586).

Punkttestimatet ligger dock helt i linje med huvudfynden i ovan refererade metanalys (584). Det är dock oklart om den trend mot förbättrad sjukdomsfri överlevnad som experimentarmen uppvisade kan kopplas till det dostäta konceptet eller den skräddarsydda doseringen. Den icke hematologiska toxiciteten av grad 3–4 (bland annat fatigue, handfot syndrom, neuropati och nagelbiverkningar) var dock signifikant vanligare i den dostäta och skräddarsydda armen, 53 % mot 37 % (586). I den systematiska översikten uppvisade de dostäta regimerna mer anemi, trombocytopeni samt stomatit jämfört med konventionell behandling (584). Det var ingen skillnad avseende behandlingsrelaterade dödsfall.

I en randomiserad studie från Italien studerades dostät behandling +- 5-fluorouracil, med en 2 x 2 design med drygt 2 000 kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstcancer. Studien bekräftar att EC är lika effektivt som FEC (587). Patienterna randomiserades mellan FE<sub>90</sub>C x 4 följt av paklitaxel<sub>175</sub> x 4, och E<sub>90</sub>C x 4 följt av paklitaxel<sub>175</sub> x 4. Ytterligare en randomisering gjordes mellan 3 och 2 veckors intervall (se nedan under dostät taxanbehandling). Riskkvoten för FEC mot EC

var 1,06 och 1,16 för sjukdomsfri överlevnad respektive total överlevnad efter 5 år; slutsatsen är att tillägg av 5-fluorouracil till EC inte förbättrar utfallet (587). E<sub>90</sub>C är standardbehandling i bland annat Tyskland och Danmark.

De dostäta regimerna som ges varannan vecka, med samma doser som man rutinmässigt ger var tredje vecka, måste ges med G-CSF (588, 589). Man måste också ge G-CSF om man använder högre doser av antracyclin-cyklofosfamidbaserade regimer, med eller utan taxaner, givna var tredje vecka.

De uppdaterade riktlinjerna från ASCO rekommenderar vidare att primär G-CSF profylax bör användas om risken för febril neutropeni är över 20 % (590). FE<sub>100</sub>C100 och docetaxel<sub>100</sub>, och TAC är regimer där man måste ge G-CSF för att minska risken för febril neutropeni och infektionskomplikationer.

En systematisk översikt baserad på totalt 2 156 patienter med bröstcancer från 8 randomiserade studier som undersökte cytostatikabehandling med eller utan G-/GM-CSF, visade att G-CSF (6 studier) gav en minskad risk för febril neutropeni motsvarande en riskkvot på 0,27 (0,10–0,75). Motsvarande resultat för tidig dödlighet var 0,32 (0,13–0,77) (591).

Vid anemi sekundärt till cytostatikabehandling så ska erytropoetiner i princip inte användas, eftersom data visar försämrad prognos (592).

#### 16.2.4. Kapecitabinbaserade regimer

Kapecitabin är en prodrog till 5-FU som tas per oralt. Den ger en relativt kontinuerlig koncentration av aktiva metaboliter i tumörvävnaden, vilket anses ge en bättre effekt än intravenös bolusinjektion av 5-FU (593). Kapecitabin har också visats ge förlängd överlevnad i kombination med docetaxel i jämförelse med docetaxel enbart vid metastaserad bröstcancer (594). I en nyligen publicerad metaanalys ingår totalt 7 randomiserade studier (4 adjuvanta och 3 neoadjuvanta) med sammanlagt 9097 patienter (595). Samtliga 7 studier innehåller antracyclin + docetaxel med tillägg av kapecitabin i experimentarmen utom CREATE-X som är en studie (233) där kvinnor med kvarvarande cancer efter neoadjuvant behandling randomiserades mellan kapecitabin d 1–14 x 8 och ingen cytostatikabehandling, endast endokrin behandling till dem med ER-positiv tumör, i kontrollarmen, var god se beskrivningen i det neoadjuvanta kapitlet. Sammantaget visade de fyra adjuvanta studierna inklusive St Antonio-presentationen av CREATE-X (596) ingen signifikant vinst avseende sjukdomsfri överlevnad HR 0,91 (0,80–1,03). För total överlevnad såg man dock en skillnad med fördel för kapecitabin-innehållande behandling, HR 0,78 (0,66–0,92).

Man fann en förbättrad sjukdomsfri överlevnad med en relativ riskminskning (RR) på 0,83 (95 % CI 0,71–0,98) med fördel för kapecitabinbehandlingen. Även den totala överlevnaden var bättre för de kapecitabinbehandlade med RR 0,71 (95 % CI 0,57–0,88). Subgruppsanalyser visade bättre effekt bland patienter med trippelnegativa, ER-negativa samt HER2-negativa tumörer (597). I den finska studien fick behandlingen avbrytas oftare i kapecitabinarmen på grund av biverkningar jämfört med i kontrollarmen (24 % vs 3 %) (582).

#### 16.2.5. Ledtider för cytostatikabehandling

Inom bröstcancersjukvård är den vanligaste definitionen på ledtid för cytostatikabehandling tiden från operation till start av cytostatikabehandlingen. En metaanalys omfattande 4 studier med 15 327 patienter med överlevnadsresultat har rapporterats som mötesabstract (598). Huvudfyndet

var att varje 4-veckorsperiod gav en relativ riskökning på 6 % för förtida död. I en nyligen publicerad retrospektiv studie från en amerikansk institution ingick 6 827 patienter med bröstcancer i stadium 1–3 ([599](#)). De delades in i tre grupper efter tiden till start av cytostatikabehandlingen:  $\leq 30$  dagar, 31–60 dagar samt  $\geq 61$  dagar. För samtliga patienter var riskökningen för att avlida i förtid 19 % vid en jämförelse mellan  $\leq 30$  dagar och  $\geq 61$  dagar. Effekten var tydligast för stadium 3, trippelnegativa samt HER2-positiva tumörer som fått trastuzumabbehandling.

Inom den satsning på kortare väntetider som lanserats av regeringen i samverkan med landsstingen i form av Standardiserade Vårdförlopp, har en expertgrupp fastlagt att väntetid från operation av bröstcancer till start av adjuvant cytostatika ska vara högst 24 kalenderdagar.

## KAPITEL 17

# Målinriktad adjuvant läkemedelsbehandling

## Sammanfattning

- Tillägg av trastuzumab till standard-cytostatikabehandling med antracyclin och taxan ger en relativ minskning av risken för förtida död med 34 % för patienter med primär HER2-positiv bröstcancer (++++).
- Nuvarande standard är ett års adjuvant trastuzumab (I). T bör påbörjas samtidigt med taxanbehandling, men adjuvant T ska inte ges parallellt med antracyclin (++++).
- Docetaxel + karboplatin i kombination med trastuzumab är ett alternativ för patienter med förhöjd risk för hjärtsjukdom, men denna kombination ger numeriskt flera bröstcanceråterfall jämfört med motsvarande antracyclinkombination (+++).
- Tillägg av adjuvant pertuzumab till ovanstående standardbehandlingar ger en statistiskt signifikant förbättring av den invasiva sjukdomsfria överlevnaden, men effekten är modest, och totalöverlevanden är inte formellt förbättrad (+++).
- Angiogeneshämmande behandling med bevacizumab har inte visat någon signifikant effekt som tillägg till adjuvant cytostatikabehandling vid trippelnegativ bröstcancer (++++).

## Rekommendationer för HER2-positiv primär bröstcancer

- Patienter med säkerställd HER2-positivitet (starkt immunohistokemiskt överuttryck, IHC 3+, eller FISH/CISH/SISH-positivitet) från laboratorium med deltagande i kvalitetssäkringsarbete bör erbjudas 1 års adjuvant behandling med trastuzumab (A).
- För vissa patienter med i övrigt mycket gynnsam prognos, såsom  $\leq 5$  mm ER-pos och grad 1–2, är det efter avvägning mot risken för biverkningar och samsjuklighet rimligt att avstå från trastuzumab (B).
- Om man ska erbjuda adjuvant trastuzumabbehandling ska patienten i princip erhålla adjuvant cytostatikabehandling. Trastuzumab ges i första hand samtidigt med taxan. Om patienten bedöms ha förhöjd risk för hjärtsjukdom kan docetaxel + karboplatin kombineras med trastuzumab (B).
- Det finns ingen dokumentation av adjuvant trastuzumabbehandling utan tillhörande cytostatikabehandling, det vill säga enbart T tillsammans med endokrin behandling är inte indicerat (A).
- Patienter med markerade riskfaktorer avseende tumörstorlek, lymfkörtelstatus eller andra ogynnsamma faktorer kan på individuell basis diskuteras för för behandling med tillägg av pertuzumab, ad modum Aphinitystudien (B).

- Regelbundna kliniska kontroller kombinerat med EKG och undersökning av hjärtfunktionen (LVEF) med hjärtekokardiografi eller MUGA ska utföras inför behandling med trastuzumab och var 3:e månad under pågående behandling (A).

## 17.1. Adjuvant trastuzumab

HER2/neu- (c-erbB-2) är en onkogen som överuttrycks i primär bröstcancer i frekvensen 10–30 % beroende på vilken bröstcancerpopulation som studerats och med vilken metod genen analyserats. De tumörer som överuttrycker HER2 har en sämre prognos än HER-negativa (600).

I en numera legendarisk utveckling av ett modernt målriktat cancerläkemedel fick man fram den humaniserade monoklonala antikroppen trastuzumab (T) som var riktad mot HER2-proteinet och visade mycket lovande aktivitet mot bröstcancer (601). Redan 2001 kunde man publicera resultat från en randomiserad studie som visade att T tillsammans med cytostatikabehandling gav förlängd överlevnad jämfört med cytostatika utan T hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (239).

De första studierna med T som tillägg till adjuvant cytostatika vid primärt operabel bröstcancer publicerades 2005, och data från 8 randomiserade studier avseende T i den adjuvanta situationen har sammanfattats i en systematisk översikt som nyligen publicerats (602). Metaanalysen omfattar totalt 12 000 patienter varav 9 945 ingick i huvudanalysen avseende total överlevnad (OS), där tillägg av T utöver sedvanlig cytostatikabehandling gav en riskminskning motsvarande HR 0,66 (0,57–0,77). Motsvarande resultat för sjukdomsfri överlevnad (RFS) var HR 0,6 (0,5–0,71). I författarnas exempel för en HER2-positiv medelriskgrupp motsvarar riskminskningen för OS respektive RFS en förbättring på 9 % respektive 11 % i absoluta tal vid 3 års medianuppföljning.

Vid 11 års medianuppföljning av HERA-studien så finner man att den relativa riskreduktionen av ett år trastuzumab är likvärdig för för patienter med Er negativ och Er positiv sjukdom. Trots cross-over efter den första analysen har man kliniskt och statistiskt signifikanta behandlingseffekter för adjuvant trastuzumab, HR för sjukdomsfri- respektive total överlevnad var 0,76 respektive 0,74 (603). Vid tolv års uppföljning var den absoluta överlevnadsvinsten 6 %, 79 % vs. 73 %. Inget tilläggsvärde sågs för två års adjuvant trastuzumabbehandling (603).

I de randomiserade studierna har inga kvinnor med lymfkörtelnegativa tumörer  $\leq 10$  mm inkluderats. Några retrospektiva studier ger ett visst stöd för användande av trastuzumab i kombination med cytostatika hos patienter med små lymfkörtelnegativa tumörer (604-606).

### 17.1.1. Hjärtbiverkningar

En analys av 7 studier med sammanlagt 7 939 patienter visade att T ökar risken för klinisk hjärtsvikt med RR 5,1 (3–8,7) vilket innebär en ökning på 2–3 % i absoluta tal jämfört med cytostatika enbart. På grund av detta rekommenderas undersökning av hjärtats vänsterkammarmfunktion (LVEF) inför och under behandling med trastuzumab.

HERA studien: Hjärtpåverkan (minskad LVEF) var dock vanligast i 2-årsarmen, 7,3 % jämfört med 4,4 % i 1-årsarmen och 0,9 % i kontrollarmen. Man såg inga tecken till sent uppträdande hjärttoxicitet (603).

I FinHer-studien som innehöll 9 veckors T finns det inga uppgifter om någon allvarlig hjärtsvikt, men 3,5 % utvecklade systolisk dysfunktion (607).

I PHARE-studien (608) noterades signifikant fler patienter i 1-årsarmen drabbades av hjärtsvikt/LVEF-minskning, 5,7 % jämfört med 1,9 % i 6-månadersgruppen.

### 17.1.2. Behandlingens längd

HERA-studien som flera svenska centra deltog i är en trearmad studie där HER2-positiv bröstcancer randomiserades till cytostatika följt av T i 1 år, cytostatika följt av T i 2 år samt en kontrollarm med enbart cytostatika. Jämförelsen mellan cytostatika enbart och cytostatika → T rapporterades för flera år sen och visade att den sjukdomsfria överlevnaden förbättrades med tillägg av T (609). Den första publikationen från HERA-studien där man rapporterade att den sjukdomsfria överlevnaden inte skiljde sig för 1 års adjuvant trastuzumab jämfört med 2 års trastuzumab hade 8 års medianuppföljning (610).

I HERA-studiens 11 årsuppföljning sågs inget tilläggsvärde av två års adjuvant trastuzumabbehandling (603).

Ytterligare en studie (PHARE) som undersöker olika durationer av T har publicerats (608). Studien inkluderade 3 384 patienter med HER2-positiv bröstcancer som randomiserades mellan adjuvanta cytostatika och tillägg av T i 6 eller 12 månader. HR för sjukdomsfri överlevnad var 1,28 (med 95 % CI 1,05–1,56); enligt studiens predefinierade design var resultatet formellt inte statistiskt signifikant eftersom den övre gränsen för non-inferiority (0,85–1,15) överskreds. Signifikant fler patienter i 1-årsarmen drabbades av hjärtsvikt/LVEF-minskning, 5,7 % jämfört med 1,9 % i 6-månadersgruppen.

En italiensk studie, Short-HER presenterades på ASCO 2017 jämförande 9 v av adjuvant T versus 1 år (611, 612). Vid fem års medianuppföljning av de 1 253 patienterna var den sjukdomsfria överlevnaden 87,5 % för standardarmen vs. 85,4 % för den korta behandlingarmen (HR 1,15, inte formellt statistiskt signifikant).

Konceptet med bara 9 veckors T som ges tillsammans med docetaxel x 3 följt av FEC x 3 utgjorde experimentarmen i en finsk studie (SOLD) där den andra hälften av patienterna randomiserades till samma inledande behandling men som efter FEC x 3 fortsatte med T enbart till ett års total behandling. SOLD-studien rekryterade 2 176 patienter från 63 centra i 7 länder, stort bidrag från Sverige, främst Uppsala-Örebroregionen, mellan 3 januari 2008 och 16 december 2014 (611). Patienterna i studien hade en tydlig lågriskprofil; 60 % var utan axillmetastasering vid inklusionen. Medianuppföljningen i studien var 5,2 år, data insamlades till 31 december 2016. Studiedesignen reviderades med ett amendment 21 februari 2014; en non-inferiority-design introducerades. Den så kallade non-inferiority-marginalen sattes till 1.385. Resultatet i studien blev en HR-kvot på 1,39 (90 % CI 1,12–1,72) för den experimentella armen. Det fanns en trend att 9-veckors trastuzumab-behandling gick sämre avseende sjukdomsfri överlevnad (HR 1.36 (90 % CI 0,98–1,89)). I en predefinierad subgruppsanalys framkom att docetaxel givet i dosen 100 mg/m<sup>2</sup> jämfört med 80 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta var ”sämre” (HR 0,67 (90 % KI 0.41–1.10)). Fynden avseende betydelsen docetaxeldos är en konfirmation av den tidigare publicerade randomiserade metastasstudien; 60,75 och 100 mg/m<sup>2</sup> av docetaxel givet var 3:e vecka jämfördes. Man påvisade ett statistiskt signifikant samband mellan docetaxeldos och respons och tid till progression (583). Slutligen, på plussidan i SOLD studien är att antalet kardiella händelser är signifikant högre i 1-årsgruppen av T versus 9-veckorsgruppen, 42 versus 22 händelser (p=0.012). Samma fynd sågs för hjärtsvikt, 6 versus 21 händelser (p=0.046) (611).

Med dagens kunskapsläge är det uppenbart att standardbehandlingstiden fortfarande är ett års adjuvant T.

### 17.1.3. Samtidig eller sekventiell behandling

Den enda studien som innehåller en direkt jämförelse mellan T givet samtidigt med cytostatika och T givet i sekvens efter cytostatika är den amerikanska N9831-studien (613). Resultaten för samtidig start av trastuzumab och taxan jämfört med sekventiell behandling, visade en fördel för den förstnämnda med HR på 0,77 och en absolut förbättring av den sjukdomsfria överlevnaden med 3,3 %. Beroende på multipla analystillfällen var inte p-värdet formellt signifikant. För total överlevnad sågs en icke-signifikant förbättring med trastuzumab tillsammans med taxan jämfört med sekventiell behandling, HR 0,79 (0,5–1,08). Rekommendationen att ge trastuzumab tillsammans med neoadjuvant epirubicinbaserad behandling vid lokalt avancerad bröstcancer kan **inte** utvidgas till den adjuvanta behandlingen, eftersom risknivån vid LABC i regel är väsentligt högre vilket bör anses rättfärdiga en potentiellt ökad risk för hjärtpåverkan.

### 17.1.4. Trastuzumab tillsammans med platinumbaserad cytostatika

BCIRG 006-studien (614) är av särskilt intresse eftersom det är den enda studien som innehåller en antracyclinfri cytostatikaregim given tillsammans med T: docetaxel + karboplatin x 6 givet samtidigt med T och därefter T enbart i ytterligare 34 veckor. Den platinumbaserade armen jämfördes med kontrollarmen AC x 4 följt av docetaxel x 4 och slutligen en tredje arm med AC x 4 → docetaxel x 4 med T i ett år som startades samtidigt med docetaxel. Det fanns ingen skillnad i effekt mellan de två T-armarna men incidensen av klinisk hjärtsvikt var 2 % för AC→D + T, 0,7 % för AC → D och 0,4 % för DC+T (614).

### 17.1.5. Trastuzumab + - Lapatinib

Lapatinib (L) är en liten molekyl som har visad effekt mot metastaserad HER2-positiv bröstcancer i kombination med capecitabin. I en studie med HER2-positiv primärt opererad bröstcancer randomiserades patienterna till fyra olika alternativ: Cytostatika + T i ett år, cytostatika + L i ett år samt två armar cytostatika + T och L i ett år. ALTO-studien med 8 381 randomiserade patienter fick modifieras efter den första interimsanalysen; alla patienter i lapatinibarmen erbjöds att få ett år med adjuvant trastuzumab (220). Därutöver sågs besvärande toxicitet av L. Trots dessa åtgärder visade det sig att den relativa riskökningen att dö var statistiskt signifikant ökad med 36 % i armen med enbart L. Kombinationsarmarna visade numeriskt något färre dödsfall ("gränsvärdessignifikans",  $p = 0,048$ , predefinierat värde för statistisk signifikans 0,025) jämfört med enbart T (615).

### 17.1.6. Trastuzumab + - pertuzumab

Pertuzumab är en anti-HER monoklonal antikropp som förhindrar dimeriseringen av HER2 receptorn med de andra medlemmarna i HER familjen, alltså en komplementär funktion till trastuzumab. 4 805 patienter randomiserades mellan standardbehandling med adjuvant cytostatikabehandling och trastuzumab ± pertuzumab, 63 % hade lymfkörtelpositiv sjukdom och 36 % HR-negativ sjukdom (219). Alla patienter hade centralt verifierad HER2-amplifierad sjukdom (219). I denna placebokontrollerade studie sågs en statistiskt signifikant förbättring av invasiv sjukdomsfri överlevnad hos de individer som fick kombinationen av cytostatikabehandling, trastuzumab och pertuzumab, 210 händelser versus 171 (HR 0,81, 95 % CI 0,66–1,0,  $p = 0,045$ ), efter en medianuppföljning på endast 45,4 månader. Vid denna första analys hade 169 patienter dött; 80 i pertuzumabgruppen och 89 av de som enbart erhö

trastuzumab (HR 0,89, 95 % CI 0,66–1,21, p = 0,47). Den absoluta nyttan av tillägget till pertuzumab inskränker sig till någon – enstaka procent.

Långtidsuppföljningen efter 11 år av HERA-studien visade vid denna uppföljning en likvärdig återfallsfrekvens hos patienter de ER-positiv respektive ER-negativ sjukdom (603). I ljuset av denna observation skulle man därför kunna förvänta sig ytterligare händelser i Aphinity-studien – framför allt hos patienter i den ER-positiva armen.

Den rimliga tolkningen av Aphinity-data är att man i dagsläget inte generellt bör rekommendera adjuvant pertuzumab som tillägg till adjuvant trastuzumab, men för individer med högriskkriterier (förslagsvis patienter med fyra eller fler positiva axillymförtlar) bör man på enskild patientbasis diskutera möjligheterna att erbjuda adjuvant pertuzumab ad modum Aphinity-studien. *Man bör dock i detta sammanhang erinra sig om att patienter med HER2-positiv sjukdom, framför allt de med aggressiv biologi, i princip alltid bör erbjudas neoadjuvant behandling i enlighet med beskrivningen i det neoadjuvanta kapitlet (kapitel 12).*

## 17.2. Bevacizumab som adjuvant behandling vid trippelnegativ bröstcancer

Bevacizumab är en monoklonal antikropp som är riktad mot VEGF som i sin tur är ett protein som finns i blodet och kan stimulera nybildning och tillväxt av blodkärl. B är alltså ett angiogeneshämmande läkemedel som givet tillsammans med cytostatika har visat aktivitet mot flera olika cancerformer. BEATRICE-studien hade frågeställningen om cytostatika med tillägg av bevacizumab i 12 månader kunde förbättra den sjukdomsfria överlevnaden jämfört med enbart cytostatika hos patienter med trippelnegativ bröstcancer. Sammanlagt 2 591 deltagare med 32 månaders uppföljning gav underlag till den analys som tyvärr visade ett negativt resultat med 3 års frihet från invasivt återfall på 83,7 % för bevacizumabarmen jämfört med 82,7 % för cytostatika enbart. Man såg heller ingen skillnad i den totala överlevnaden (616).



## KAPITEL 18

# Adjuvant behandling med bisfosfonater och densosumab

## Sammanfattning

- Adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse adjuvant behandling för den premenopausala gruppen påverkar inte statistiskt signifikant vare sig risken för skelettåterfall eller bröstcancerdödlighet (++++).
- Adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse adjuvant behandling för den postmenopausala gruppen ger en statistiskt signifikant minskning av antalet skelettmetastaser samt förbättrar bröstcanceröverlevnaden och totalöverlevnaden med några enstaka procent (++++).
- Adjuvant denosumabbehandling till postmenopausala patienter som erhåller adjuvant aromatashämmarbehandling halverar skeletthändelser (+++).

## Rekommendationer

- Adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse adjuvant behandling rekommenderas för närvarande inte till den pre- och perimenopausala gruppen (D).
- Adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse adjuvant behandling rekommenderas till den postmenopausala gruppen. Den rekommenderas i första hand till patienter med primär lymfkörtelmetastaserande sjukdom eller lymfkörtelnegativ sjukdom med ogynnsamma riskfaktorer (B).
- Adjuvant denosumabbehandling kan för närvarande inte rekommenderas beroende på att reboundeffekt kan misstänkas när behandlingen upphör (D).

## 18.1. Bakgrund

Bisfosfonater (från början kallade disfosfonater) har utvecklats under en 45-årsperiod. För bröstcancer studerades de först för att behandla skelettmetastatisk sjukdom men redan under 90-talet gjordes adjuvanta behandlingsstudier. Bisfosfonaterna verkar genom att hämma osteoklastfunktionerna, vilket gör att benresorptionen minskas. I upprepade studier i den metastatiska situationen har man med olika preparat påvisat en minskning av skelettrelaterade händelser. I den adjuvanta situationen har studiedata dock varit motsägelsefulla. Vissa studier har visat en gynnsam behandlingseffekt, medan enstaka studier har visat en ogynnsam effekt ([617-625](#)).

På basen av data från dessa randomiserade studier beslutade Early Breast Cancer Collaborative Group (EBCTCG) att genomföra en metaanalys baserad på en analys av individdata med predefinierade målsättningar: tid till återfall, tid till första händelse och bröstcancerdödlighet i de randomiserade studierna där bisfosfonatbehandling studerades som tillägg till gängse adjuvant behandling, mestadels bestående av olika cytostatikabehandlingsregimer (625).

Totalt identifierades 38 studier med totalt 22 027 randomiserade patienter. Individdata erhöles från 22 studier, motsvarande 18 766 patienter, alltså saknas data från några studier. Målsättningen är att inom ramen för EBCTCG ska få individdata även från dessa studier.

Denosumab är en humaniserad monoklonal antikropp som binder sig till Rank-liganden, en faktor som kontrollerar osteoklastaktiviteten och som därigenom hämmar benresorption.

Denosumab har studerats dels vid osteoporos, dels vid metastatisk sjukdom.

Doseringsstrategierna är olika för respektive indikationer. I en studie med postmenopausala osteoporospatienter randomiserades 7 868 kvinnor i åldern 60–90 år mellan denosumab eller placebo. I denna studie fann man en signifikant reduktion av antalet frakturer från 7,2 % placebogrupper till 2,3 % i denosumabgruppen (626).

I den randomiserade studien ABCSG-18 randomiserades 3 420 patienter med pågående adjuvant aromatashämmande behandling under åren 2006 till 2013 till denosumab 60 mg eller placebo, subkutan injektion var sjätte månad (528).

## 18.2. Resultat

I hela studiepopulationen såg man en absolut minskning av skelettåterfall efter 10 år med 1,5 % som var statistiskt signifikant ( $p = 0,004$ ) (625).

I den postmenopausala gruppen, bestående av 11 767 kvinnor, såg man efter 10 års uppföljning en 2,2 % minskning av skelettåterfall (HR 0,72, 95 % av CI 0,60–0,86) ( $p = 0,0002$ ), men ingen minskning av övriga fjärråterfall (625). För den premenopausala gruppen sågs däremot ingen signifikant minskning av skelettåterfall.

För alla patienter och för de postmenopausala patienterna, i subgruppsanalyserna av återfall, så såg likande effekter av tablettbehandling med klodronat och gruppen av aminobisfosfonater, mestadels intravenöst zoledronat. Detta är intressant eftersom per oralt givna bisfosfonater i allmänhet har dålig resorption. Ingen signifikant heterogenitet sågs aminobisfosfonater, dock sågs ingen effekt för för pamidronat i per oral beredning och man såg inte heller effekt vid myelombehandling (625). Effekterna av lägre doser (osteoporosregimer, ex. 6 månaders intravenöst zoledronat) jämfört med ”cancerdoser” förfaller likvärdiga. Sammanlunda finns ingen säkerställt optimal duration av behandlingen (625). Biverkningar är i allmänhet ovanliga men den för patienten obehagliga biverkan är ”osteonecrosis of the jaw”, synes vara i frekvensen kring 1 % för klodronat, ibandronat och zoledronat intravenöst var sjätte månad medan mer intensiva regimer med zoledronat synes ha en frekvens kring 2 % (625).

För bröstcancerdödlighet såg man inget i studiepopulationen som helhet. (HR 0,91, 95 % CI 0,83–0,99,  $p = 0,04$ ) i studiepopulationen bestående av 18 766 patienter. Man såg en statistiskt signifikant minskning av bröstcancerdödligheten hos den postmenopausala gruppen ( $n = 11 767$ ) med en 18 % relativ minskning (HR 0,82, 95 % CI 0,73–0,93,  $p = 0,002$ ) motsvarande en absolut effekt vid 10 år på 3,3 % (95 % CI 0,8–5,7). För total dödlighet såg man även en statistiskt signifikant effekt (HR 0,86, 95 % CI 0,77–0,96  $p = 0,005$ ) och efter 10 år en absolut effekt med 2,3 % hos den postmenopausala gruppen (625).

Det är i dagsläget oklart varför man ser så stora skillnader i effekt i den pre- respektive postmenopausala gruppen, men det kan bero på olika regleringar av skelett och matrixfunktioner hos den pre- och postmenopausala patienten.

Innan man inleder bisfosfonatbehandling ska man skaffa sig en uppfattning om patientens tand- och munhålestatus, eftersom bisfosfonater ökar risken för komplikationen ”osteonecrosis of the jaw”. Vid behov rekommenderas patienten tandläkarkontakt. Risken med den föreslagna regimen, zoledronat intravenöst 4 mg var sjätte månad i tre år, måste dock bedömas som låg enligt ovanstående beskrivning. Man bör kontrollera kreatinin, albumin och kalcium vid varje kur. När bisfosfonater används ska man också i princip ge kalcium och vitamin D3.

Oaktat ovanstående skrivning ska bröstcancerpatienter med påvisad osteopeni eller osteoporos handläggas enligt gängse rutiner för dessa tillstånd; bisfosfonatbehandling är standard i många fall.

**Denosumab:** I ABCSG-18 fann man 92 frakturer i denosumabgruppen och i placebogruppen 176, alltså en tydligt positiv behandlingseffekt av denosumab (HR 0,5 (0,39–0,65),  $p < 0,0001$ ) (627). Ytterligare uppföljning pågår av ABCSG 18 studien för att studera om denosumab även åstadkommer en reduktion av direkt bröstcancerrelaterade händelser.

Denosumab har andra effektmekanismer än bisfosfonater, det är därför viktigt att känna till följande studier. 7868 kvinnor i en ålder mellan 60 och 90 år med osteoporosvärden randomiserades i en placebokontrollerad fas 3-studie mellan 60 mg subkutant denosumab eller placebo var sjätte månad i tre år (626), man såg kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta reduktioner av höft och kotfrakturer av denosumabbehandling (626).

I FREEDOM-studien randomiserades 7808 kvinnor enligt ovanstående strategi, men här följdes patienterna i totalt 10 år; innefattande en sjuårig fortsättningsstudie ( $n = 5928$ , 76 % av patienterna). Alla patienterna fortsättningsfasen år 4–10 erhöll aktiv behandling med denosumab (628). Under år 1–3 i den aktuella studien sågs en statistiskt signifikant nedgång av kotfrakturer hos de som fick denosumab, den kumulativa incidensen var 2,3 % (årliga incidenssiffror 0,86–1,08 %) jämfört med 7,2 % (årliga incidenssiffror 2,22–3,08 %) i placebogruppen (628). I fortsättningsfasen, 4–10 år hade man en kumulativ frekvens på 7 %, kotfrakturer. De som hela tiden erhöll denosumab hade årliga incidenssiffror på 1,47–1,28 % (628). För de som initialt fick placebo var de årliga incidenssiffrorna för nya frakturer år 4–10; 0,90–1,58 %. För höftledsfakturer hänvisas till originalpublikationen (628). Under pågående denosumabbehandling har man alltså robusta effekter avseende frakturprofylax.

Ett potentiellt reelt bekymmer är att om man avslutar denosumabbehandling så får man en snabb benförlust och en ökad frekvens av kotfrakturer, inkluderande information från patienter från FREEDOM-studien (629-632). Denna typ av snabb benförlust har man inte dokumenterat i motsvarande situation för bisfosfonater, men torde inte inträffa eftersom bisfosfonaterna inlagras i benvävnaden och har därigenom en mycket lång halveringstid. Ovanstående är alltså anledningen till att tills vidare avvakta med adjuvant denosumabbehandling. Ytterligare dokumentation förväntas komma från ABCSG-18-studien.

## KAPITEL 19

# Bröstcancer i samband med graviditet

## Sammanfattning

- Adekvat trippeldiagnostik ska utföras även hos gravida (++++).
- Mellannålsbiopsi rekommenderas eftersom finnålsaspiration har en lägre sensitivitet under graviditet och amning (++++).
- Kirurgi kan utföras under alla delar av graviditeten (++++).
- Sentinel node-biopsi kan utföras med enbart isotop (++)

## Rekommendationer

- Cytostatikabehandling under första trimestern är kontraindicerad (D).
- Cytostatika givna i andra och tredje trimestern innebär en låg risk för fostret, och lägre än en prematur förlossning.
- Efter 14 veckors graviditet (vecka 16) kan cytostatikabehandling ges. Företrädesvis ges antracyklinbaserade regimer (A). Metotrexat ska inte ges, inte heller 5-fluorouracil (D). Taxaner kan ges men om möjligt bör man överväga att vänta till efter förlossningen (A).
- Trastuzumab och antiöstrogen behandling är kontraindicerat under graviditet och ska ges först efter förlossningen (D).
- Strålbehandling bör inte ges under graviditet men kan efter partus ges enligt gängse indikationer (A)

## 19.1. Inledning

Var fjärde bröstcancer före 35 års ålder och var tionde före 40 års ålder diagnosticeras under graviditet eller inom 1–2 år efter förlossning ([633](#), [634](#)). Bröstcancer är, efter melanom, den näst vanligaste cancerformen under graviditet (1 per 3000 graviditeter), och den vanligaste cancerformen under det första året postpartum ([635](#)). Incidensen av graviditetsrelaterad bröstcancer ökar vilket kan förklaras av att barnafödande successivt förläggs till allt högre ålder ([636](#)). Behandling av bröstcancer under pågående graviditet ställer stora krav på ett multidisciplinärt samarbete för optimal behandling av mamman med minsta möjliga risk för fostret.

## 19.2. Tumörbiologi och prognos

Kvinnor med bröstcancer under graviditet har jämfört med andra unga kvinnor med bröstcancer tumörer i mer avancerat stadium (större tumörer, oftare lymfkörtelengagemang) och med mer ogynnsamma karakteristika (oftare grad III, receptornegativitet och hög proliferation). Prognosen är dock densamma som för icke-gravida kvinnor med samma ålder, stadium och tumörbiologi ([637](#), [638](#)).

## 19.3. Utredning

Trippeldiagnostik i samband med graviditet och amning är svår på grund av hög brösttätthet och kraftig epitelcellsproliferation där tätheten kan kvarstå upp till 5 mån efter avslutad amning. Ultraljud har bättre sensitivitet än mammografi vid graviditet och är förstahandsundersökningen vid tumördiagnostik ([639-641](#)). Vid malignitetsmisstanke rekommenderas tillägg av bilateral mammografi vilket kan utföras utan risk för fostret ([642](#)). Vid digital mammografi är stråldosen till fostret < 4 mGy. Doser under 50 mGy anses inte ge någon ökad risk för missbildningar eller fosterdöd ([643](#), [644](#)).

Finnålscytologi vid graviditet och amning kan på grund av den ökade proliferationen och mängden blod- och lymfkärl vara svårbedömd ([645](#)) och mellannålsbiopsi rekommenderas för en högre diagnostisk säkerhet ([646](#), [647](#)). Risken att utveckla mjölkfistel efter mellannålsbiopsi är liten och kan reduceras genom användande av en tunnare kanyl samt god hemostas ([648](#)).

Tilläggsvärdet och säkerheten med MR under graviditet är omdiskuterat ([644](#), [648](#)). Enligt internationell konsensus bör MR under första trimestern undvikas då säkerhetsaspekterna inte anses fullt kartlagda ([649](#)), medan MR under andra och tredje trimestern anses säkert ([650](#)). I senaste rekommendationerna från American College of Radiology respektive American College of Obstetricians and Gynecology anses dock MR utan kontrast säkert under hela graviditeten ([651](#), [652](#)). Gadoliniumkontrast passerar placenta och har i höga doser visat sig teratogent i djurförsök ([651](#)). I de fåtal fall där gadoliniumkontrast givits under första trimestern har man inte sett några fosterskador ([653](#)), men underlaget är litet och kontrollerade studier saknas.

Undersökningar med datortomografi, scintigrafi och PET rekommenderas inte under graviditet, och bör absolut helt undvikas under 1:a trimestern ([646](#), [647](#), [654](#), [655](#)). Vid fjärrmetastasutredning under graviditet är lungröntgen och ultraljud lever förstahandsvalen, vilka anses säkra att utföra under graviditet ([646](#), [654](#)). Fjärrmetastasutredning kan också skjutas fram till efter graviditeten ([647](#)). Datortomografi thorax respektive buk ger fostret stråldoser om 0,2 respektive 4 mGy, CT skalle 0 mGy. CT bäcken motsvarar en dos om 25 mGy, skelettscint 4–5 mGy ([656](#)) och PET 1–2 mGy ([657](#)), det vill säga doser som väl underskrider de tröskelnivåer där skadliga effekter på fostret kan ses ([658](#)). Stråldoser om 50–100 mGy under mycket tidig graviditet kan leda till spontanabort ([655](#)). Största risken för missbildningar ses under graviditetsvecka 3–12 (vid stråldoser > 50–100 mGy) ([658](#), [659](#)). Under andra och tredje trimestern kan höga stråldoser ge tillväxthämning, mental retardation och missbildningar av CNS och gonader. Mental retardation kan ses vid doser runt 60 mGy under graviditetsvecka 8–15, och vid doser om 250 mGy under graviditetsvecka 16–25 ([658](#)). Efter graviditetsvecka 26 är teratogena effekter extremt osannolika med de stråldoser som diagnostiska undersökningar ger ([660](#)).

## 19.4. Behandling

Behandlingen av bröstcancer under pågående graviditet ska likna den som unga icke-gravida får i mesta möjliga mån, det vill säga vara baserad på ålder och tumörbiologi, men med hänsyn tagen till graviditetsvecka (649). Avbrytande av graviditet behöver mycket sällan diskuteras och ger inte modern någon överlevnadsvinst (661). Prematur förlossning, det vill säga före vecka 37, ska undvikas då inte heller detta ger någon överlevnadsvinst för modern men en ökad risk för kognitiv nedsättning hos barnet (662, 663).

### 19.4.1. Kirurgi

Kirurgi kan utföras under graviditet oavsett graviditetstid (664). Risken för spontanabort i samband med anestesi/operation är störst under första trimestern (664). Graviditeten innebär en ökad aspirations- och trombosrisk vid kirurgi (665). Premedicinering med antacida bör ges, 6h:s preoperativ fasta rekommenderas liksom intubation. Trombosprofylax med lågmolekylärt heparin bör ges. NSAID/ASA/coxiber är kontraindicerade under sista trimestern och bör även undvikas under 1: a och 2: a trimestern. Obstetriker bör vara inblandad i vårdplanering. Vid operation kan kontroll av hjärtljud kan göras direkt pre- och postoperativt och efter andra trimestern kan intraoperativ fetal monitorering diskuteras. Vid framskriden graviditet bör patienten placeras lätt vänstertippad med kilkudde på operationsbordet för att undvika vena cava-kompression (665).

Den kirurgiska behandlingen av bröstcancer vid graviditet bör följa de generella kirurgiska riktlinjerna. Bröstbevarande kirurgi görs på samma indikationer som vanligt (649, 666). Strålbehandling kan startas först efter avslutad graviditet, men tidsspannet mellan operation och strålbehandling är sällan ett bekymmer då majoriteten av dessa patienter behöver cytostatikabehandling däremellan (649). Vid mastektomi är direktrekonstruktion med expanderimplantat inte rutin, men inte heller kontraindicerat eftersom det endast marginellt ökar operationstid och risk för komplikationer (667, 668). Vid sentinel node-biopsi ges ordinarie isotopdos (20 MBq) på operationsdagens morgon (669-671). Denna dos ger < 20 mGy till fostret (672), det vill säga en låg, icke-fosterskadande dos. En högre isotop-dos given dagen före kirurgi bör undvikas (649, 666). Huruvida blåfärg är säkert under graviditet är mer kontroversiellt (671, 673, 674). På grund av den förhållandevis höga risken för anafylaxi och sekundära effekter på fostret brukar blåfärg undvikas; (666, 674).

### 19.4.2. Strålbehandling

Strålbehandling under pågående graviditet rekommenderas inte och ska skjutas fram till efter förlossning (649). Långtidseffekter efter exponering för strålbehandling in utero är begränsad (658). Stråldoser >100 mGy under första och andra trimestern ger en ökad risk för missbildningar och utvecklingsstörning (658), och risken för barncancer och leukemi ökar något (675). Stråldosen till fostret är beroende av avståndet från strålfältet, graviditetsvecka, mängden läckstrålning samt om avskärmning med blyskydd används. Blyskydd kan reducera dosen mot fostret med 50–70 % (676). Under första graviditetsmånaderna ligger livmodern skyddad nere i bäckenet och med adekvat avskärmning kan dosen till fostret bli bara 0,1–0,3 % av dosen mot bröstet, varvid risken för missbildningar är låg. Mot slutet av graviditeten ligger fostret närmare strålfältet och kan få upp till 2 Gy vid samma typ av behandling (677). I en fantommodell av en gravid kvinna utsatt för tangentiell strålbehandling om 50 Gy mot bröst och bröstorgsvägg har man visat att stråldosen till fostret med blyskydd blir 22 mGy under första trimestern och 70 mGy under andra trimestern (676). Stråldoser mot bröstet kan alltså understiga tröskelvärdena

men bör ändå skjutas till efter partus om inte vinsterna för modern vida överstiger riskerna för barnet (678).

### 19.4.3. Cytostatikabehandling

Randomiserade studier av cytostatikabehandling vid graviditet saknas. Kunskapen baseras på retrospektiva studier och fallrapporter.

Cytostatikabehandling under första trimestern är kontraindicerat på grund av en ökad risk för missbildningar och spontan abort kring 10–20 %, men kan ges adjuvant eller neoadjuvant under andra och tredje trimestern med en normal risk för missbildningar om 3 % (649) och utan noterade kognitiva, kardiella eller utvecklingsförseningar hos barnen vid uppföljning (663, 679–682). Placentautvecklingen pågår dock fram till vecka 20 och cytostatikabehandling kan leda till sämre placentafunktion med en något ökad risk för förtidsbörd, oligo- och polyhydramnios (683).

Indikationer för cytostatikabehandling under graviditet är desamma som hos icke-gravida. Effekten av cytostatikabehandling hos gravida skiljer sig inte från den hos icke-gravida om standardprinciperna för behandling fastställda i vårdprogram följs (662, 684). Om standardbehandling ges innebär inte avbrytande av graviditeten någon överlevnadsvinst för patienten (661). Fördröjd cytostatikabehandling ökar risken för återfall hos icke-gravida (599, 685) och konsekvenserna kan förväntas vara densamma för gravida. Vid diagnos av bröstcancer efter graviditetsvecka 32 kan man överväga förlossning innan start av cytostatikabehandling, annars kan cytostatika ges med sista dos under graviditeten i vecka 35–37, så att benmärgspåverkan hinner avta före planerad förlossning 2–3 veckor därefter (686).

Den gravida kvinnan har fysiologiskt en förändrad plasmavoly, levermetabolism, renalt plasmaflöde och förändrad plasmaproteinbindning vilket påverkar såväl farmakokinetik som farmakodynamik (687). Dosen ska beräknas på vikten vid behandlingsstart och justeras för viktförändringar under graviditeten (647).

Då cytostatika har teratogena effekter under första trimestern finns bevisligen en passage över placenta. Endast ett fåtal studier finns kring cytostatikas passage över placenta, men det ter sig som om placenta har en viktig barriärfunktion. Olika preparat förefaller passera i olika utsträckning, men vid parallell mätning av plasmakoncentration av cytostatika hos mor och foster i djurförsök uppmättes de fetala koncentrationerna av doxorubicin, epirubicin och paklitaxel vara 7,5 %, 4 % och 1,4 % av de hos modern (688–690).

Av aktuella standardregimer för bröstcancerbehandling är de olika antracyklinbaserade regimerna kliniskt väl beprövade vid behandling under graviditet, och det finns en god evidens för att de är säkra att använda med publicerade data från över 430 gravida patienter (678, 691). Tillägg med 5-fluorouracil ger inget mervärde (587) men en större påverkan på fostret (692).

Evidensen vad gäller taxaner är något mer sparsam, men ackumuleras successivt (649). För modern finns ett mervärde med taxanbehandling (693, 694) och det finns inga vetenskapliga belägg för att taxaner innebär en högre risk för fosterpåverkan. I en review från 2013 redovisas data från 16 studier inkluderande 50 graviditeter, behandling given mellan graviditetsveckor 12–36 (695). Taxaner tolererades väl under graviditet, med hanterbar toxicitet. Ett gott utfall för barnen finns redovisat för 30 behandlingar (695). Data för ytterligare 14 graviditeter finns redovisat utan påtaglig toxicitet (662).

Evidensen kring användning av dostäta regimer under graviditet är mycket sparsam (696), och säkerheten med användning av G-CSF kan inte sägas vara helt klarlagd varför dostät behandling i nuläget inte kan rekommenderas (649, 691).

#### 19.4.4. Målstyrd behandling

Det saknas vetenskapligt underlag för att använda trastuzumab under graviditet. Vid HER2-amplifikation bör trastuzumab ges efter partus. I data från HERA-studien 2012 samt i en metaanalys 2013 redovisades data för 80 respektive 18 kvinnor vilka av misstag erhållit trastuzumab under icke känd pågående graviditet (695, 697). Ett fåtal behandlingar givna under tidig graviditet gav inte fosterpåverkan eller missbildningar (697). Vid behandling i andra och tredje trimestern sågs oligohydramnios/ anhydramnios i 73,2 % där graden av oligohydramnios/ anhydramnios korrelerade med HER2-behandlingens duration. HER2-receptorer finns i fostrets njurar och påverkar dess utveckling och funktion vilket kan förklara den minskade fostervattenmängden. Oligohydramnios ger en hög risk för förtidsbörd och andnings- och njursvikt med ökad neonatal sjuklighet och dödlighet.

Inga data finns rörande användning av pertuzumab eller angiogenes-hämmare under graviditet och bör därför inte användas.

#### 19.4.5. Endokrin behandling

All endokrin behandling ska skjutas upp till efter förlossning och amning. TAM har teratogena effekter med bland annat kraniofaciala och intersex-missbildningar och ska inte ges under graviditet eller amning (698). Aromatashämmare (AI) har visat sig ge fosterskador i djurmodeller (699). GnRH analoger ska undvikas under graviditet då erfarenheten av användning är mycket liten (700). Bisfosfonater är kontraindicerade under graviditet (647).

### 19.5. Graviditet efter bröstcancerbehandling

Det saknas prospektiva studier där säkerheten med graviditet efter genomgången bröstcancerbehandling har studerats. Retrospektiva studier och metaanalyser visar dock att graviditet efter genomgången bröstcancerbehandling inte påverkar prognosen negativt (701-705). I flera stora metaanalyser har graviditet snarast varit förenat med en minskad risk för bröstcancerdöd, även när man försökt kompensera för ”the healthy mother effect”, det vill säga att det är de friska kvinnorna som väljer att skaffa barn. Genom att jämföra med kontroller matchade på diagnosår, tumörbiologi och behandling, vilka inte genomgått graviditet efter bröstcancerbehandling, såg man snarast en skyddande effekt av graviditet både vid receptorpositiv sjukdom (HR 0,91 (0,67–1,24)) och receptornegativ (HR 0,75 (0,51–1,08)) (706). Detta gäller också vid tidiga graviditeter inom 2 år från diagnos (706). Inte heller hos *BRC4*-bärare förfaller graviditet efter avslutad behandling ha någon ogynnsam effekt på prognos (707). Det finns således ingen medicinsk evidens för att avråda från graviditet efter genomgången bröstcancerbehandling.

Det saknas också medicinsk evidens för att rekommendera när i tiden efter bröstcancerdiagnos en graviditet kan påbörjas. Här bör en individuell bedömning göras på basen av tumörbiologi, typ av behandling och behandlingsduration kontra patientens ålder (678). Med tanke på den högre återfallsrisken under de första åren har man rekommenderat unga kvinnor att vänta 3 år efter diagnos, 5 år vid nodpositiv sjukdom och till efter fullföljd endokrin behandling vid receptorpositiv sjukdom (702, 708). Det pågår en IBCSG-koordinerad prospektiv studie,



POSITIVE-studien (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer), för att utvärdera hur tillfälligt avbrott av endokrin behandling för graviditet påverkar risk för återfall och graviditetsutfall.

På grund av TAMs teratogena effekter och långa halveringstid bör preparatet sättas ut åtminstone 2 månader före försök att bli gravid (702, 709). Av samma skäl har man rekommenderat att cytostatika och trastuzumab ska sättas ut 6 månader före försök att bli gravid (697).

Tillgängliga studier visar ingen ökad risk för missbildningar hos de barn som föds av kvinnor som tidigare behandlats med cytostatika (710), men en möjligt ökad risk för förlossningskomplikationer såsom förtidsbörd och barn med låg födelsevikt (711, 712).

Amning efter bröstcancer är fullt möjligt och oftast är mjölkproduktionen från det friska bröstet tillräcklig för helamning. Efter bröstbevarande kirurgi och strålbehandling kan det också finnas en viss kvarvarande mjölkproduktion (713).

## 19.6. Förlust av fertilitet vid bröstcancerbehandling

Var 10:e kvinna som drabbas av bröstcancer är yngre än 45 år vid diagnos. Cytostatikainducerad menopaus ses hos 30–50 % av kvinnorna med diagnos före 35, och ökar med ökande ålder (714). Typ av cytostatika och dos spelar roll, men det är kontroversiellt huruvida tillägg av taxaner adderar till den risk som ses vid kombinationer med antracyclin (537, 715). Patienterna måste informeras om risken för nedsatt fertilitet, och så tidigt som möjligt i förloppet erbjudas remiss till fertilitetsmottagning. Frysning av embryon eller frysning av obefruktade ägg fordrar hormonstimulering vilket görs med TAM eller AI. Tiden som behövs för hormonstimulering har kortats successivt och idag behövs som regel 1–2 veckor (716). Förbättrade frystekniker gör idag att "baby take home rate" är ungefär densamma vid frysning av ägg och embryon. Där tid inte finns för hormonstimulering kan äggstocksvävnad tas ut laparoskopiskt för kryopreservation för återtransplantation efter avslutad behandling. Att frysa äggstocksvävnad har tidigare setts som en experimentell teknik, men både internationellt och nationellt har erfarenheten av tekniken ökat med allt fler födda barn (717).

### 19.6.1. GnRH-behandling för bevarande av fertilitet i samband med cytostatikabehandling

Att nedreglera äggstocksfunktionen genom att behandla med GnRH-analog under cytostatikabehandling har prövats med förhoppningen att minska risken för cytostatikainducerad infertilitet.

Ett drygt tiotal studier finns publicerade där man i fertilitetsbevarande syfte randomiserat premenopausala bröstcancerpatienter med planerad cytostatikabehandling till tilläggsbehandling med GnRH-analog eller inte. Få av de publicerade studierna har rapporterat data om graviditetsutfall, utan i stället tveksamma surrogatmått på ovariell funktion såsom andel med amenorré vid olika tidsintervall efter avslutad cytostatikabehandling (718, 719).

Flera metaanalyser har rapporterat lägre andel patienter med amenorré vid GnRH-tillägg (720, 721). Lambertini et al redovisar signifikant färre med amenorré 1 år efter avslutad cytostatikabehandling (OR 0,55 (0,41–0,75)), och signifikant fler uppnådda graviditeter (OR 1,83 (1,02–3,28)) för kvinnorna som fått GnRH-tillägg. Munhoz et al fann vid signifikant fler patienter med regelbundna menstruationer 6 månader efter avslutad cytostatikabehandling (OR 2,40 (1,40–4,15)) vid GnRH-tillägg liksom signifikant fler graviditeter (OR 1,85 (1,33–2,59)).

Andra metaanalyser har inte kunnat påvisa några signifikanta skillnader av GnRH-tillägg ([722](#), [723](#)). De disparata resultaten kan förklaras av skillnader i inklusionskriterier, typ av GnRH-analog, GnRH-analogdos samtidig behandling med TAM, definition av utfallsmått och uppföljningstid.

Med tillgänglig medicinsk evidens kan den fertilitetsbevarande effekten av GnRH-analoger inte sägas vara otvetydigt säkerställd. Behandling med GnRH-analoger ska därmed inte ersätta de etablerade metoderna med frysning av oocyter och embryon. För kvinnor där de klassiska fertilitetsbevarande åtgärderna av något skäl inte är möjliga kan behandling med GnRH-analog övervägas.

## 19.7. Preventivmedel för kvinnor med bröstcancerbehandling

Efter bröstcancerdiagnos avråds från preventivmedel innehållande östrogen och eller gestagener inklusive hormonspiral ([724-726](#)). Under pågående bröstcancerbehandling är det viktigt att premenopausala patienter har en god antikonception eftersom såväl cytostatika under första trimestern, liksom trastuzumab, endokrin behandling och strålbehandling innebär en ökad risk för fosterskador. Inför start av den onkologiska behandlingen är preventivmedelsrådgivning nödvändig för drygt 60 % av de premenopausala patienterna ([727](#)). För bröstcancerpatienter rekommenderas icke-hormonella preparat som barriärmetoder (kondom och pessar) eller kopparspiral. Sterilisering av kvinnan eller fast manlig partner kan också diskuteras ([728](#)).

Oregelbunden eller utebliven menstruation under eller efter cytostatikabehandling innebär inte att patienten inte är infertil, och inte heller ett högt FSH ([729](#)). Cytostatika-inducerad amenorré är oftare övergående ju yngre patienten är ([730](#), [731](#)). I de fall man ger TAM kan dessutom fertiliteten öka på grund av TAMs påverkan på hypotalamus och hypofys med efterföljande ökade FSH nivåer och ovariell stimulering ([732](#)).

## KAPITEL 20

# Bröstcancerbehandling av äldre kvinnor

## Sammanfattning

- Äldre inkluderas alltför sällan i kliniska studier, varför evidensstödet för olika behandlingar bland äldre är väsentligen sämre.
- Det är ytterst angeläget att även äldre patienter inkluderas i framtida studier.
- Diagnostik och stadieindelning för äldre bör ske enligt samma principer som för yngre (++++).
- Kronologisk ålder bör absolut inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av samsjuklighet (++++).

## Rekommendationer

- Kirurgi, strålbehandling och endokrin behandling bör i allmänhet erbjudas äldre på samma indikationer som yngre (A).
- Risken för biverkningar av cytostatikabehandling är något större för äldre. Trots detta bör man för den äldre åldersgruppen inte exkludera cytostatikabehandling utan göra en detaljerad estimerad nytta-, riskanalys.
- Vid HER2-positiv sjukdom bör även äldre patienter i allmänhet erbjudas en kombination av cytostatikabehandling (paclitaxel och vinorelin är bra alternativ för den äldre gruppen) och gängse anti-HER2 mediciner enligt principen för ”yngre patienter” (A).

## 20.1. Bakgrund

Hälften av alla nyinsjuknanden i bröstcancer drabbar kvinnor > 65 år. Av dessa är 35 % > 70 år vid diagnos, och 20 % är > 75 år. Andelen äldre kvinnor som kommer till behandling för nyupptäckt bröstcancer ökar också stadigt, i och med att befolkningen blir allt äldre. År 2011 diagnostiserades primär bröstcancer hos 4 152 kvinnor som var 65 år eller äldre (733).

Risken för bröstcancerdöd ökar med ökande ålder, och den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra äldsta (733-738). Den totala dödligheten i bröstcancer har minskat dramatiskt under de senaste 20 åren. För kvinnor > 80 år, och kvinnor > 70 år med ER-negativ sjukdom ses dock ingen förbättrad överlevnad (3, 739). Då dödligheten över tid minskar mer för yngre kvinnor, blir skillnaden i överlevnad mellan yngre och äldre allt större (740).

Andelen tumörer med gynnsamma karakteristika ökar med ökande ålder, men den bröstcancerspecifika överlevnaden är lägre hos äldre. Tumörer hos kvinnor > 65 år är något oftare ER-positiva, lågproliferativa och HER2-negativa samt har lägre grad av vaskulär invasion än tumörer hos yngre kvinnor (741-743). En inte obetydlig andel av äldre kvinnors tumörer har dock prognostiskt ogynnsamma karakteristika. Hos kvinnor > 70 år är 20 % av tumörerna ER-negativa, 7 % HER2-positiva, 20 % högproliferativa (Ki67 > 25 %) och nära 30 % Elstongrad 3 (744). Den metastatiska potentialen hos äldre kvinnors bröstcancer förefaller heller inte vara lägre än för yngre kvinnor (745).

En viktig förklaring till den lägre överlevnaden för äldre är att de äldre kvinnornas tumörer diagnostiseras i senare stadier än hos yngre kvinnor (734, 743, 746, 747). Detta kan delvis förklaras av att de äldsta kvinnorna inte kallas till hälsokontroller med mammografi. Andra förklaringar är att många inte känner till att bröstcancer är en vanlig sjukdom även i högre åldrar (748, 749), att äldre självundersöker sina bröst mer sällan med ökande ålder (750) och att uppmärksamheten på förändringar i den egna kroppen avtar med åldern. En del äldre kvinnor tycker dessutom att de är för gamla för behandling, och de väntar därför med att söka vård för sina symtom (751).

Den relativt höga dödligheten i bröstcancer hos äldre kan dock endast delvis förklaras av sen diagnostik. Det finns även ett massivt vetenskapligt underlag som visar att äldre kvinnor i många fall får en inadekvat behandling under hela vårdkedjan, från diagnos till behandling av metastaserande sjukdom (734, 743, 746, 752-760). En svensk studie baserad på det regionala bröstcancerregistret i Uppsala-Örebro-regionen visar att äldre kvinnor genomgår mindre omfattande diagnostik, oftare opereras med mastektomi, opereras med mindre omfattande axillkirurgi samt mindre ofta får strålbehandling och cytostatikabehandling än yngre kvinnor med tumörer i jämförbart stadium (747).

Suboptimal behandling av äldre kan förklaras av:

- brist på data från randomiserade studier av denna åldersgrupp
- osäkerhet om tolerans för och toxicitet av behandling kontra behandlingsvinst
- osäkerhet om behandlingens påverkan på andra sjukdomar och läkemedel (samsjuklighet)
- osäkerhet om en patients kvarvarande förväntade livslängd
- brist på data om äldre kvinnors behandlingspreferenser.

Trots att hälften av de kvinnor som drabbas av bröstcancer är > 65 år, utgör de bara 9 % av dem som inkluderas i kliniska prövningar (761). Med stigande ålder inkluderas allt färre; av cancerpatienter  $\geq 75$  år inkluderas 0,5 % i studier (762).

Samsjuklighet i form av hjärtsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, diabetes, hypertoni eller ledbesvär föreligger hos cirka 50 % av kvinnorna i 70-årsåldern. Antalet samsjukliga åkommor ökar med ökande ålder, men på grund av selektion är andelen patienter utan samsjuklighet tämligen konstant. Hälften av kvinnorna som diagnostiseras med bröstcancer vid  $\geq 85$  år är inte sjuka i övrigt (746). Samsjuklighet har i studier inte visat sig påverka valet av behandling (746) eller endast marginellt påverka valet av behandling (743, 752). Samsjuklighet är dock förklaringen till att andelen kvinnor som dör i bröstcancer i relation till andra åkommor minskar med ökande ålder. Över 65 års ålder är andra orsaker till död vanligare än bröstcancer, och ett större antal samsjukliga åkommor ökar denna risk. Bröstcancer är dödsorsak hos 32,4 % av kvinnor diagnostiserade vid 67–69 år och hos 17,8 % vid  $\geq 90$  år. Äldre kvinnor som inte opereras för sin bröstcancer har en högre risk för bröstcancerdöd än de som opereras, och denna risk överstiger risken för död i annan åkomma (735).

Med ökande ålder minskar den kvarvarande förväntade livslängden. Den individuella variationen är stor inom varje åldersgrupp, men också variationen minskar med ökande ålder. Enligt amerikanska data är den förväntade kvarvarande livslängden för kvinnor i median 16 år vid 70 års ålder, 12 år vid 75 års ålder, 9 år vid 80 års ålder och 6 år vid 85 års ålder (763).

Många studier visar att subjektiva bedömningsgrunder och personliga preferenser hos patienter, närstående och behandlande läkare till stor del styr valet av behandling (764, 765). Det finns till exempel studier som visar att etniskt ursprung, åldersskillnad mellan patient och läkare liksom doktors kön spelar roll för valet av behandling (755, 758, 766, 767).

Det finns såväl epidemiologiska som randomiserade studier som visar att en adekvat kirurgisk och adjuvant behandling kan förbättra den bröstcancerspecifika överlevnaden även för kvinnor > 80 år (768). I studien från Uppsala såg man att den statistiskt säkerställda överdödligheten i bröstcancer hos kvinnor 70–84 år, jämfört med kvinnor 50–69 år, försvann då analyserna korrigerades för diagnosår, stadium och given behandling (747).

De nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer som gäller i dag omfattar behandling av bröstcancerpatienter i alla åldrar. Den behandling som de facto erbjuds äldre bröstcancerpatienter skiljer sig dock inte obetydligt från gällande rekommendationer.

Behandlingsrekommendationerna för äldre är i lägre utsträckning än i andra åldersgrupper evidensbaserade och variationerna i given behandling är stor. Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av samsjuklighet.

## 20.2. Allmänna principer för primärutredning

Utredning av misstänkt bröstcancer hos äldre skiljer sig inte på någon väsentlig punkt från de principer som gäller för yngre och medelålders kvinnor. Vid misstanke om bröstcancer ska utredningen innefatta klinisk undersökning, mammografi och biopsi. Målet med utredningen ska vara att ställa en klar diagnos. Vikten av en klar preoperativ diagnos är snarast större för en äldre kvinna, eftersom man i ännu högre utsträckning vill minimera antalet kirurgiska ingrepp.

## 20.3. Allmänna principer för kirurgi

För majoriteten av kvinnor innebär primärbehandlingen ett kirurgiskt ingrepp. Bröstkirurgi är generellt förenat med en låg risk för sjuklighet och dödlighet. Åldern i sig innebär heller inte ökad risk – en frisk äldre kvinna har lika låg risk som en yngre kvinna (123, 769, 770). Förekomsten av samsjuklighet påverkar däremot den perioperativa risken, men de allra flesta äldre kan med moderna anestesilogiska metoder genomgå bröstkirurgi med en låg incidens av perioperativa komplikationer (770).

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

De stora randomiserade studierna om bröstbevarande kirurgi och mastektomi inkluderade inga kvinnor över 70 år. Det finns dock kompletterande randomiserade studier av den äldre åldersgruppen, vilka bekräftar att resultaten är tillämpliga även här (771, 772). Bröstbevarande kirurgi ger en lika god överlevnad och en bättre livskvalitet än mastektomi. Hos kvinnor > 70 år, precis som hos yngre kvinnor, är mastektomi associerad med fler armproblem och en försämrad kroppsuppfattning jämfört med bröstbevarande kirurgi (771, 773). För unga kvinnor väger den förbättrade livskvaliteten tungt vid behandlingsbeslut. Kosmetik kan vara av mindre betydelse med ökande ålder, men en majoritet av de äldre föredrar bröstbevarande kirurgi trots behovet av postoperativ strålbehandling (774, 775). Bevarad kroppsuppfattning har visat sig ha stor betydelse för livskvalitet och psykisk hälsa i alla åldrar, liksom patientens eget inflytande i beslutsprocessen (773). Ett bröstbevarande ingrepp bör således vara standard för kvinnor utan allvarlig samsjuklighet, vilket innebär att indikationerna ska vara desamma som hos yngre och medelålders kvinnor. Vid allvarlig samsjuklighet, vid större tumörer och då kvinnan själv inte anser att en bröstförlust har någon betydelse för livskvaliteten är dock mastektomi ett bättre alternativ för att om möjligt kunna avstå från strålbehandling.

Vid operationen är det, precis som hos yngre, viktigt att fastställa axillstatus då detta kan påverka den postoperativa onkologiska behandlingen vad gäller både strålbehandling och adjuvant systemisk behandling. Förutom adekvat diagnostik är målet med axillingreppet att åstadkomma en så god lokal tumörkontroll som möjligt. Den armsjuklighet som är förenad med axillarutrymning har lett till diskussioner kring ingreppets nödvändighet, i synnerhet när det gäller äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv, körtelnegativ sjukdom och reducerad förväntad överlevnad (776, 777). Risken för armsjuklighet minskar med ökande ålder (295), och statistiskt ses en sänkt livskvalitet endast under de första 6 postoperativa månaderna (777). Sedan införandet av sentinel node-tekniken behöver dock vinsterna med ett axillaringrepp sällan ifrågasättas. Sentinel node-biopsi kan utföras på samma indikationer som för yngre och medelålders kvinnor (743), och studier visar att sentinel node-biopsi hos äldre ger tilläggsinformation som signifikant påverkar beslutet om onkologisk efterbehandling (778, 779). Med tanke på den långa förväntade överlevnaden även i hög ålder bör en axillarutrymning utföras vid känd metastasering eller positiv sentinel node för att uppnå en så god lokal tumörkontroll som möjligt.

Behandling av äldre med primär tamoxifenbehandling utan efterföljande kirurgi har studerats inom ramen för sex olika randomiserade studier (771, 780-783). År 2006 publicerades en Cochranerapport med en metaanalys av resultaten (250). Studien visade att tamoxifenbehandling enbart ger en sämre lokal kontroll än kirurgi, men inte någon statistiskt signifikant försämring av överlevnaden. Cirka 80 % av patienterna svarade initialt på primär tamoxifenbehandling, men responsen kvarstod i medeltal endast i 1,5–2 år. Vid progress krävs behandling med kirurgi alternativt strålbehandling för att uppnå lokal kontroll, och detta i ett senare och mer avancerat stadium av sjukdom samt i en högre ålder. I Cochranerapporten drog man slutsatsen att primär endokrin behandling endast ska erbjudas kvinnor med hormonreceptorpositiva tumörer, vilka man vid en multidisciplinär konferens bedömt som icke-operabla (A).

Behandling med aromatashämmare (AI) till postmenopausala kvinnor har i den neoadjuvanta situationen visat bättre resultat än behandling med TAM med avseende på klinisk och radiologisk respons. Den leder dessutom till en ökad andel som genomgår bröstbevarande kirurgi (252). Det saknas dock studier med långtidsuppföljning av patienter som inte fått efterföljande kirurgi.

## 20.4. Postoperativ strålbehandling

EBCTCG:s översikt av postoperativ strålbehandling visar att den relativa risken för lokalt återfall minskar med två tredjedelar och att den bröstcancerspecifika överlevnaden ökar efter såväl bröstbevarande kirurgi som mastektomi (264). Även om äldre var underrepresenterade i analysen får resultaten anses ha god evidens avseende lokala återfall, men mer tveksamt när det gäller överlevnad. Vid en uppdaterad analys av EBCTCG:s översikt av postoperativ strålbehandling 2011 presenterades också data stratifierat på ålder (265). För kvinnor 70 år och äldre innebar strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi en absolut reduktion av risken för återfall vid 10 år på 8,9 % (17,7 % utan RT, och 8,8 % med RT). Från overview-studien har nyligen data för patienterna > 70 år publicerats i modifierad form i en översikt (466).

**Tabell från Williams et al (466), sin tur modifierad från Darby et al (265): Risk för bröstcanceråterfall vid 10 år för patienter i randomiserade studier av strålbehandling eller inte och/eller TAM eller inte.**

Patient Characteristics		10-Y Risk of Any Recurrence (%)		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3
		No RT vs RT	No RT vs RT	No RT vs RT
T1	ER positive No tamoxifen	27 vs 15	41 vs 23	59 vs 21
	ER positive with tamoxifen	10 vs 5	16 vs 7	27 vs 7
	ER negative	23 vs 19	34 vs 28	40 vs 27
	T2	ER positive No tamoxifen	39 vs 24	57 vs 34
	ER positive with tamoxifen	15 vs 7	24 vs 11	38 vs 10
	ER negative	34 vs 29	49 vs 41	56 vs 39

Risken för lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi minskar med ökande ålder (295, 784), och därmed minskar också den absoluta vinsten av strålbehandlingen (264). Då även adjuvant systembehandling sänker risken för lokala återfall har flera randomiserade studier genomförts där man i väldefinierade grupper med extra låg risk för lokala återfall avstått från strålbehandling. Man har här noterat en låg incidens av lokala återfall även då man avstått från strålbehandling, men strålbehandlingen har alltid inneburit en vinst (222, 298, 785). I en nyligen publicerad långtidsuppföljning av CALGB 9343-studien randomiserades kvinnor > 70 år med ER-positiva stadium 1-tumörer mellan tamoxifenbehandling enbart och TAM i kombination med strålbehandling. Enligt resultatet var risken för lokoregionalt återfall vid 10 år 10 % respektive 2 % (455).

Den absoluta vinsten av strålbehandling på lokoregionala återfall efter mastektomi är oberoende av ålder (264), och för kvinnor  $\geq 70$  år med högrisksjukdom ses även en förbättrad överlevnad (222).

Äldre förefaller tolerera strålbehandling lika bra som yngre; de har varken ökad risk för hudkomplikationer eller fler behandlingsavbrott (786-789). Värden av strålbehandlingen måste dock alltid ställas mot behandlingens potentiella risker för bieffekter på hjärta och kärl.

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



## 20.5. Postoperativ endokrin behandling

Eftersom cirka 80 % av äldre kvinnor med bröstcancer har en hormonreceptorpositiv sjukdom utgör endokrin behandling basen i den postoperativa systemiska behandlingen. De goda effekterna av postoperativ endokrin behandling är väl dokumenterad även hos äldre kvinnor (264). De två viktigaste läkemedelsgrupperna är TAM och AI, och effekten av dessa läkemedel är i stort sett likvärdig. Aromatashämmarna har dock i studier visat sig ge en något bättre fjärrmetastafri och sjukdomsfri överlevnad samt en reducerad risk för kontralateral bröstcancer jämfört med TAM (510, 790-792). De randomiserade studierna rörande behandling med AI har inkluderat ett signifikant antal kvinnor  $\geq 65$  år, och publicerade subgruppsanalyser har visat att effekten av behandling är oförändrad i hög ålder (793). Rekommendationerna rörande endokrin behandling i de regionala och nationella vårdprogrammen gäller också för äldre kvinnor.

När det gäller äldre kan biverkningspanoramata ha en stor betydelse för valet av endokrin behandling. Vid behandling med AI ses en lägre incidens av tromboembolism och cerebrovaskulära komplikationer, medan frakturer och muskel- och skelettsmärter är mer frekventa.

Vid endokrin behandling bör man också undvika kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner; med ökande ålder ökar också läkemedelsanvändningen. Genom sin påverkan på cytokrom P450 kan vissa antidepressiva, antiarytmika och antihistaminer minska effekten vid tamoxifenbehandling (794).

## 20.6. Postoperativ cytostatikabehandling

Äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet tolererar i regel postoperativ cytostatikabehandling lika bra som yngre (795, 796). Behandlingseffekten vid cytostatikabehandling förefaller också vara oberoende av ålder, enligt en metaanalys med långtidsuppföljning. Den relativa vinsten med avseende på överlevnad ses oberoende av hormonreceptorstatus och lymfkörtelstatus (571). Risken för allvarliga biverkningar på bland annat hjärta och benmärg ökar dock med stigande ålder och måste vägas mot den individuella risken för återfall (797). Det faktum att de flesta tumörer hos äldre är hormonreceptorpositiva gör att cytostatikabehandling mer sällan behöver övervägas. För äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv lymfkörtelnegativ sjukdom är den absoluta vinsten av cytostatikabehandling begränsad (571, 786, 798). För friska kvinnor med hormonreceptornegativ eller hormonreceptorpositiv lymfkörtelpositiv bröstcancer ger cytostatikabehandling ungefär samma reduktion av återfallsrisken som för yngre kvinnor (513, 571, 757, 799-801).

Eftersom dokumentationen för cytostatikabehandling hos äldre är svag är det angeläget att de kvinnor som genomgår sådan behandling inkluderas i de studier som görs just på äldre kvinnor. Alltför enkla regimer och dosreduktioner kan påverka resultaten negativt. I en randomiserad studie inkluderande 633 kvinnor  $> 65$  år jämfördes standardcytostatikabehandling (CMF eller AC) med monobehandling kapecitabin – en behandling som förväntades ha en lägre toxicitet i den äldre åldersgruppen (802). Vid en medianuppföljning på 2,4 år visade sig standardcytostatikabehandling dock ge en avsevärt bättre sjukdomsfri och total överlevnad jämfört med kapecitabin. Toxiciteten var måttlig oavsett regim.



## 20.7. Postoperativ trastuzumabbehandling

Dokumentationen för postoperativ behandling med trastuzumab som tillägg till cytostatikabehandling saknas till stora delar för kvinnor > 70 år ([607](#), [803-805](#)). Ingen av de randomiserade studierna har redovisat data från subgruppsanalyser baserade på ålder. I HERA-studien är endast 16 % av de 5 000 inkluderade patienterna > 60 år, vilket innebär en otillräcklig statistisk styrka för subgruppsanalys ([793](#)). Det finns inte några medicinska skäl för att effekten av behandling skulle skilja mellan åldersgrupperna, och därför rekommenderas äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet behandling på samma indikationer som yngre kvinnor (D). Vid behandling av äldre måste man dock rikta extra uppmärksamhet mot den ökade risken för hjärttoxicitet som har noterats i samband med trastuzumabbehandling ([793](#), [806](#)). Cytostatika som kan vara extra lämpliga i kombination med anti-Her mediciner är paclitaxel och vinorelbin.

## 20.8. Uppföljning efter behandling

Precis som hos yngre kvinnor bör uppföljningen avgöras utifrån tumörens allvarlighetsgrad, den givna postoperativa behandlingen och kvinnans övriga hälsotillstånd.

Vid låg risk för återfall räcker det i de flesta fall med årliga mammografikontroller i kombination med möjlighet att kontakta bröstsjuksköterska vid behov. Mammografikontrollerna sköts med fördel via de kallelesystem som redan finns på landets mammografienheter. Eftersom mammografihälsokontrollerna upphör senast vid 74 års ålder måste därefter lokala lösningar sökas.

Vid tumörer med större risk för återfall är det rimligt med kliniska kontroller i kombination med årliga mammografikontroller i 5 år.

Vid förekomst av annan komplicerande sjuklighet kan kontrollerna med fördel överföras till patientens ordinarie läkare.

## KAPITEL 21

# Behandling av metastaserad sjukdom

## Sammanfattning för recidiverande/metastaserad bröstcancer

För detaljer, var god se respektive underkapitel.

### Övergripande behandlingsrekommendationer för metastaserad bröstcancer

- Genomför adekvat radiologi för stadiindelning, verifiera och karaktärisera ”återfallet”, var god [se 21.2](#).
- I första hand bör patienter med MBC behandlas inom kliniska studier och i andra hand enligt detta nationella evidensbaserade vårdprogram (A).
- Behandlingarna ska ges med bästa möjliga palliation som målsättning, det vill säga med syfte att förlänga överlevnaden och samtidigt förbättra en god livskvalitet (A).
- För patienter med verifierat ER-positiva tumörer är endokrin behandling förstahandsvalet (undantaget aggressiva återfall/speciellt i visceral organ ”visceral kris”) så länge patienten har objektiv nytta av den och inte drabbas av oacceptabla biverkningar (A). Palbociclib ger tydliga och kliniskt meningsfulla tilläggs effekter avseende progressionfri överlevnad, som tillägg till letrozol (respektive fulvestrant), viktigt var god [se 21.3](#).
- För cytostatikabehandling gäller samma övergripande mål. Tidigare studier påtalar vikten av långvarig, kontinuerlig behandling jämfört med kort och intermitterande behandling (A) var god [se 21.4](#).
- I första hand ges sekventiell behandling med ett cytostatikum i taget. Kombinationsbehandling kan övervägas vid akut hotande visceral metastasering (A).
- För patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer ska HER2-blockerande läkemedel ingå i behandlingen i allmänhet i kombination med cytostatikabehandling, vid första linjens behandling gäller kombinationen av trastuzumab och pertuzumab, behandlingen så länge nyttan överväger i relation till eventuella biverkningar (A/B), var god [se 21.5](#).
- Flera linjer av anti-HER2-blockad bör absolut användas utnyttjande de godkända medicinerna; trastuzumab-emtansin rekommenderas i allmänhet för andra linjen (A/B), som ett sämre alternativ lapatinib + capecitabin (B), fortsättningsvis olika cytostatika (vinorelbine, paklitaxel, capecitabin, platinumsalter med flera (B/C) kombinationen av trastuzumab+ lapatinib kan också utnyttjas (B), var god [se 21.5](#).
- Immunologiskt baserad behandling med ”check-point” inhibitorer är ett område av växande betydelse, för bröstcancer torde de vara potentiellt viktigast för vissa patienter med trippelnegativ och HER2 positiv sjukdom; ännu föreligger inga definitiva data, var god [se 21.5.3](#).

- Patienter med skelettmastaserad bröstcancer bör erbjudas bisfosfonat eller denosumab för att minska skelettsjukligheten (A), var god [se kapitel 18](#).

## 21.1. Bakgrund

Sedan åtskilliga år har antalet avlidna av bröstcancer i Sverige legat mellan 1 400–1 500 per år, och av dem har nästan alla haft metastaserad sjukdom. Systemiska återfall med fjärrmetastaser anses med konventionella behandlingsmodaliteter i allmänhet vara en icke-kurabel sjukdom. Dödligheten har dock sedan början av 80-talet minskat från cirka 30 per 100 000 kvinnor och år till cirka 20 per 100 000 år 2012 (Källa: Socialstyrelsen Dödsorsaker i Sverige 2012) (4).

Minskningen anses bero på införandet av neo(adjuvanta) behandlingar och hälsoundersökning med mammografi. Retrospektiva studier visar att medianöverlevnaden, från 1920-talet fram till 1970–80, ökat från 21 till 43 månader (807). Införandet av cytostatika anses ha ökat medianöverlevnaden för metastaserad bröstcancer (MBC) med cirka nio månader jämfört med perioden innan cytostatikabehandling användes (808). Tillägg av antracykliner anses ge ytterligare några månader förlängd överlevnad (209).

I en fransk registerstudie av patienter med primärt generaliserad bröstcancer (809) analyserades överlevnad i två tidskohorter: 1987–93 samt 1994–2000. Då infördes både taxaner och moderna AI. Total överlevnad var i median 23 respektive 29 månader i den tidigare respektive senare kohorten, och 5-årsöverlevnaden ökade från 11 till 28 %. I stort sett hela effekten låg hos den ER-positiva gruppen, vars medianöverlevnad ökade från 28 till 45 månader över tid, medan ER-negativa hade en medianöverlevnad på 12 månader under båda perioderna (809).

I en populationsbaserad kohort från Stockholm som omfattade ungefär 5 500 patienter med MBC fram till 2004 såg man att överlevnaden endast förbättrades för dem yngre än 60, sannolikt beroende på att de behandlats mer aggressivt (810). I en systematisk översikt (811) som omfattade 13 000 patienter med MBC i 36 cytostatikastudier under åren 1999–2009 visade man att medianöverlevnaden efter inklusion i respektive studie var cirka 22 månader. Patienter med HER2-positiv MBC som fått behandling med trastuzumab visade den längsta medianöverlevnaden, 38 månader.

## 21.2. Utredning vid MBC

### Sammanfattning

Basal utredning vid upptäckt av metastaserad bröstcancer (MBC) är:

- Blodprover.
- CT-thorax och CT-buk.
- Skelettscintigrafi.
- Tumörmarkör CA 15-3 kan användas som hjälp vid utvärdering av MBC som inte går att utvärdera bildmässigt.

Biopsi av metastas för marköranalys bör i princip alltid genomföras, eftersom det påverkar handläggningen hos var sjätte till var sjunde individ.

Biopsi skall genomföras vid ett isolerat återfall eller hos en patient med tidigare malignitet.

### Rekommendationer för MBC-utredning

- På samtliga patienter tar man anamnes och status, dessutom blodprover i form av blodstatus (Hb, leukocyter och trombocyter), serumkemi (Na, K, kreatinin, Ca, albumin) samt levervärden (LD, ALAT, ASAT, ALP och bilirubin). Tumörmarkören CA 15-3 kan vara av värde för att bättre kunna utvärdera behandlingseffekten vid bildmässigt icke-mätbar sjukdom.
- I bildiagnostiken utgör CT av thorax och CT-buk förstahandsvalet. Skelettscintigrafi med SPECT eller SPECT/DT rekommenderas som screeningundersökning för att upptäcka skelettmetastaser. Eventuella misstänkta fynd bör undersökas vidare med röntgen (DT) eller magnetkameraundersökning.
- DT eller MR av hjärnan utförs vid misstanke om hjärnmetastas.
- PET-DT ska inte användas rutinmässigt för stadiindelning av bröstcancer utan bör användas då DT, MR och ultraljud ger motsägelsefulla eller tveksamma resultat. PET-DT med de standardmässigt använda tracers såsom 18 FDG kan dock inte skilja på en inflammatorisk process eller annan malignitet.
- Biopsi av metastaser ska, där det är möjligt, utföras rutinmässigt för att verifiera MBC och för att utesluta annan malignitet eller godartad sjukdom. Man bör ha etablerade rutiner med teamsamverkan med röntgen och patologi/cytologi. Om man inte har detta etablerat bör patienten remitteras, eftersom biopsiförfarandet kan vara associerat med allvarlig risk. Dessutom bör markörstatus (ER, PR och HER2) fastställas i metastasvävnaden eftersom markörer som speciellt ER och PR visar förändrat uttryck mellan primär- och dottertumör. Om man gör enligt ovan så förändrar man handläggningen av var sjätte till var sjunde patient.

Förutom anamnes och klinisk undersökning bör alla patienter med metastaserad bröstcancer undersökas med blodprover som åtminstone bör omfatta blodstatus (Hb, vita blodkroppar och trombocyter), serumkemi (Na, K, kreatinin, Ca, albumin) samt levervärden (LD, ALAT, ASAT, ALP och bilirubin).

Tumörmarkören CA 15-3 kan vara av värde för att bättre kunna utvärdera behandlingseffekten vid bildmässigt icke-mätbar sjukdom, till exempel malign pleuraeffusion eller sklerotisk skelettmetastasering.

Bilddiagnostiken bör i första hand omfatta CT-thorax och CT-buk vilket även ger möjlighet att bedöma centrala delar av skelettet. Ultraljud eller MR kan ses som alternativa metoder att undersöka bukorganen ([812](#), [813](#)).

Skelettscintigrafi har ett värde som screeningundersökning av skelettet och ska helst utföras med SPECT-teknik som gör att isotopupptaget kan visualiseras i 3D. Så kallad hybrid-SPECT/DT ökar tillförlitligheten ytterligare eftersom det radiologiska fyndet (DT) kan korreleras med isotopupptaget. SPECT- eller SPECT/DT-undersökning med fynd som vid multipel skelettmetastasering anses diagnostiskt, medan enstaka eller oklara upptag som kan orsakas av metastaser bör verifieras med röntgen/MR.

Magnetkameraundersökning av skelettet kan påvisa metastaser då scintigrafi eller röntgen ger oklart resultat ([812-814](#)).

DT eller MR av hjärnan utförs vid klinisk misstanke om hjärnmetastaser, patienter med ”trippelnegativ” och HER2-positiv bröstcancer har en större risk att utveckla CNS metastasering ([812](#), [813](#)).

PET-DT ska inte användas rutinmässigt vid stadiindelning av bröstcancer utan bör användas då DT/MR/ultraljud ger motsägelsefulla eller tveksamma resultat. PET-DT är också motiverat då man önskar säkerställa att det enbart rör sig om ett lokoregionalt återfall eller en isolerad fjärrmetastas inför försök till en lokalt radikal behandling ([812](#), [813](#)).

Biopsi av metastaser bör utföras rutinmässigt för att verifiera MBC och för att utesluta annan malignitet eller godartad sjukdom ([815](#)). Analysen av markörer ska utföras på vävnadsmaterialet eftersom förändrat ER-/PR-status jämfört med primärtumören förekommer i upp till en tredjedel av fallen samt i 5–10 % för HER2 ([92](#), [815](#), [816](#)), vilket leder till förändrad handläggning av var 6–7:e patient ([90](#), [92](#), [93](#), [622](#), [815](#), [816](#)). Det är förstås rimligt att avstå från biopsi för patienter med betydande samsjuklighet där de eventuella vinsterna med vävnadsanalys inte bedöms överstiga riskerna. Biopsi ska dock givetvis i princip alltid genomföras för dem som har ett isolerat återfall eller anamnes på en annan malignitet utöver bröstcancer.

## 21.3. Endokrin behandling vid metastatisk sjukdom

### Sammanfattning

- Vid första återfallet av verifierat endokrint känslig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor är förstalinjesbehandlingen i allmänhet en AI (++++).
- För patienter som har nytta av endokrin behandling kan flera linjers behandling prövas: TAM, AI (anastrozol, letrozol och exemestan), fulvestrant och gestagener (megestrolacetat och medroxiprogesteron) (+++ till ++++).
- Postmenopausala kvinnor som har progredierat efter icke-steroidal AI kan behandlas med exemestan i kombination med everolimus. Visst stöd finns även för kombinationen TAM + everolimus (+++).
- För premenopausala kvinnor med recidiverande hormonreceptorpositiv bröstcancer är TAM + LHRH-analogt förstahandsalternativ. Om patienten redan behandlats med TAM kan man ge AI i kombination LHRH-analog (++++).
- Kombinationen letrozol och CDK 4/6 hämmare (palbociclib och ribociclib) ger längre progressionsfri överlevnad än letrozol enbart vid behandling av postmenopausal metastaserad bröstcancer som är ER-pos och HER2-neg, men ingen total överlevnadsvinst är påvisad (++++).
- Kombinationen fulvestrant och CDK 4/6 (palbociclib, abemaciclib) ger längre progressionsfri överlevnad än fulvestrant men ingen total överlevnadsvinst är påvisad (++++).

### Rekommendationer för endokrin behandling vid MBC

- Endokrin behandling ska endast användas till patienter med endokrint känsliga cancrar, verifierat receptorpositiva tumörer.

#### *Första linjens behandling:*

- För postmenopausala kvinnor är AI (anastrozol eller letrozol) standardbehandling (A).
- För premenopausala kvinnor är standardbehandlingen ooforektomi (medicinsk, radiologisk eller kirurgisk) kombinerad med TAM (B).

#### *Andra linjens behandling:*

- För patienter som fått AI som första linjens behandling är TAM numera att betrakta som andra linjens standardbehandling (A).
- För patienter som fått TAM (toremifen) som första linjens behandling är AI att betrakta som andra linjens standardbehandling (A).

*Tredje linjens behandling:*

- Megestrolacetat eller fulvestrant bör ses som standardbehandling för patienter som tidigare fått AI och TAM (A). Huruvida megestrolacetat är överlägset fulvestrant eller vice versa är inte känt. Nackdelen med fulvestrant är att det måste ges intramuskulärt. Fulvestrant ska ges i 500 mg (A).
- Om första eller andra linjens behandling innehållit en icke-steroidal AI kan exemestan i kombination med everolimus ses som ytterligare ett alternativ i tredje linjens situation. Denna kombination har dock betydligt mer biverkningar än endokrin behandling enbart, bland annat stomatit och risk för pneumonit (B).

**Rekommendationer för endokrin behandling kombinerat CDK 4/6 inhibition**

- Kombinationen av AI och palbociclib rekommenderas i enlighet med EMAs godkännande och TLVs nuvarande beslut, vg se den förklarande texten (A).
- Kombinationen av fulvestrant och palbociclib synes dock i vissa situationer mer logisk, i enlighet med EMA:s godkännande för palbociclib (konfirmation med abamaciclib i ytterligare en fas III-studie); eftersom man påvisat effekt av fulvestrant vid östrogenreceptormutationer, som synes relativt frekvent förekommande i metastassituationen. *AI har bristande effekt denna situation, var god se den förklarande texten.* Kombination fulvestrant och palbociclib har tyvärr ännu inte analyserats av TLV.

En allmän princip är att patienter med hormon känsliga återfall i första hand bör erbjudas endokrin behandling. För patienter med receptorpositiva återfall ansåg man tidigare att TAM (toremifen) var förstalinjespreparat. Flera randomiserade studier som har publicerats visar att tiden till sjukdomsprogress är längre för dem som behandlas med AI än för dem som fått TAM i första linjens behandling ([817-820](#)). De enskilda studierna har inte kunnat visa någon överlevnadsvinst men i en metaanalys av tredje generationens AI och aromatasinaktivatorer (vorozol, letrozol, exemestan och anastrozol), jämfört med TAM, gav AI en förbättrad total överlevnad motsvarande en relativ risk på 0,87 (95 % CI 0,82–0,93) ([821](#)). Dessa data innebär att AI är första linjens behandling vid receptorpositivt återfall hos postmenopausala kvinnor.

För postmenopausala patienter med ER-positiv MBC som tidigare fått TAM är andra linjens behandling en AI (anastrozol, letrozol) eller aromatasinaktivator (exemestan). I en sammanslagen analys av två separata anastrozolstudier där kontrollarmarna innehöll megestrolacetat och där patienterna tidigare sviktat på TAM, var medianöverlevnaden 22,5 månader i megestrolacetatgruppen och 26,7 månader i anastrozolgruppen ( $p < 0,025$ ) ([822](#)).

Även för letrozol finns det två randomiserade studier i denna situation ([823](#), [824](#)) där den först publicerade studien visade en signifikant bättre respons och tid till försämring med letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat ([824](#)). I den andra studien, trearmad med 602 patienter, var 0,5 mg letrozol signifikant bättre än megestrolacetat när det gällde tiden till progression, 6 månader jämfört med 3 månader ( $p = 0,044$ ), men megestrolacetat var i denna studie inte sämre än letrozol 2,5 mg ([823](#)).

Exemestan i dosen 25 mg har också jämförts med megestrolacetat (825) med en signifikant ( $p = 0,037$ ) förlängd tid till progress och förlängd överlevnad ( $p = 0,039$ ) för exemestan jämfört med megestrolacetat.

För patienter som sviktat på TAM och icke-steroidal AI (anastrozol/letrozol) är exemestan ett möjligt alternativ (826). Flera studier har visat en varierande responsfrekvens 0–20. En responsfrekvens på endast 0,4 % uppnåddes med exemestan i kombination med placebo ( $n = 239$ ) som kontrollarm i en fas 3-studie där tiden till försämring av sjukdomen var 2,8 månader (827). En annan möjlighet är behandling med progesteronpreparat av typen megestrolacetat eller medroxiogesteron som tredje linjens behandling.

Fulvestrant är ett rent antiöstrogener som kan användas vid postmenopausal bröstcancer. I tidigare studier användes dosen 250 mg i.m. var 4:e vecka. Två randomiserade studier har samanalyserats där denna dosnivå av fulvestrant jämfördes med anastrozol som andra linjens behandling för totalt 851 patienter med metastaserad bröstcancer (791). Resultaten var likvärdiga med en överlevnad på cirka 27 månader i båda grupperna. Man noterade signifikant mindre besvär av ledbiverkningar med fulvestrant jämfört med anastrozol ( $p = 0,0234$ ). Fulvestrant 250 mg var 4:e vecka har också jämförts med TAM som första linjens behandling. Tiden till sjukdomsprogress var 6,8 månader för fulvestrant och 8,3 månader för TAM (HR 1,18, 95 % CI 0,98–1,44,  $p = 0,088$ ) (828). Responsfrekvensen var drygt 30 % i båda grupperna.

Fulvestrant ges numera i dosen 500 mg i.m. var 4:e vecka, vilket visats vara effektivare än 250 mg var 4:e vecka i en randomiserad studie (829). Studien rekryterade 736 kvinnor med ER-positiv MBC i första-/andra linjens situation. Den högre dosen gav signifikant längre tid till progression med, 6,5 versus 5,5 månader (HR 0,80, 95 % CI 0,68–0,94).

Fulvestrant 500 mg i.m. var 4:e vecka som första linjens behandling har jämförts med anastrozol i en randomiserad fas 2-studie (830). Studiens primära effektvariabel clinical benefit rate (CBR) visade ingen skillnad (36 vs 35,5 %) medan tiden till progression var signifikant längre med fulvestrant 500 mg var 4:e vecka. Denna studie har nyligen uppdaterats med avseende på total överlevnad, en analys som utföll med fördel fulvestrant, 54 mot 48 månader med en riskkvot på 0,7 (0,50–0,98) (831). Analysen har dock svagheter, dels var inte överlevnadsanalysen förhandsbestämd och dels deltog inte 35/205 patienter i den uppföljning som föregick analysen (831). I en konfirmerande fas III-studie (FALCON) som randomiserade 462 kvinnor mellan fulvestrant 500 mg intramuskulärt var 4:e vecka eller anastrozol 1 mg dagligen per oralt (832) som första linjens behandling vid ER-positiv metastaserad bröstcancer. Progressionsfri överlevnad var 2,8 månader längre för kvinnor som behandlats med fulvestrant jämfört med anastrozol, riskkvot 0,80 (0,64–0,9999,  $p = 0,049$ ). Total överlevnad kunde inte ännu beräknas. Det var fler patienter som drabbades av ledsmärtor och vallningar bland dem som fick fulvestrant (832).

Den så kallade FACT-studien som leddes från Sverige jämförde fulvestrant + anastrozol med enbart anastrozol som första linjens behandling för receptorpositiv MBC (833). I studien användes fulvestrant 500 mg som initial laddningsdos och en underhållsdos på 250 mg var 4:e vecka. Huvudfyndet var att kombinationen inte gav högre effekt än anastrozol enbart. Ytterligare en studie med samma frågeställning (834) visade däremot att fulvestrant + anastrozol var mer effektivt än anastrozol enbart. Trots att 41 % av kontrollarmens patienter korsades över till fulvestrant vid progress var den totala överlevnaden bättre för dem som randomiserats till fulvestrant + anastrozol, 47,7 månader jämfört med 41,3 månader för anastrozol enbart (HR 0,81, 95 % CI 0,65–1,00). Det positiva resultatet i den nordamerikanska studien kan möjligen förklaras av att 39 % patienter av patienterna hade primärt metastatisk sjukdom (jämfört med 13 % i FACT), 40 % hade fått tidigare endokrin behandling (jämfört med 68 % i FACT) och



1/3 hade fått adjuvant cytostatikabehandling (jämfört med 45 % i FACT); sammantaget var patienterna i SWOG-studien mindre förbehandlade.

För premenopausala kvinnor har värdet av LHRH-analogbehandling klarlagts i en metaanalys av fyra randomiserade studier med totalt 506 patienter med MBC (835). Man jämförde LHRH-analog enbart jämfört med LHRH plus TAM, och kombinationen visade en signifikant överlevnadsvinst med en HR på 0,78 (95 % CI 0,63–0,96). Även den progressionsfria överlevnaden var bättre med kombinationen, HR 0,70 (95 % CI 0,58–0,85) (835). Patienter vars cancer svarar på kombinationsbehandlingen kan som alternativ till LHRH-analog erbjudas kirurgisk ooforektomi.

Enbart AI ska inte användas vid pre- eller perimenopausal bröstcancer eftersom de inte sänker de perifera östrogennivåerna på samma sätt som hos postmenopausala kvinnor. Om AI ges till premenopausala ska det vara i kombination med LHRH-analog eller kirurgisk ooforektomi enligt ovan. Den formella evidensen för AI och LHRH-analog vid metastaserad sjukdom är mycket sparsam. I en liten fas 2-studie gavs goserelin plus anastrozol till 16 premenopausala kvinnor som progredierat på goserelin plus TAM (836). 75 % av kvinnorna uppnådde objektiv respons eller stabil sjukdom i minst 6 månader, och effektduration i median var mer än 17 månader.

### 21.3.1. Endokrin behandling kombinerat med mTOR hämmande läkemedel

En helt ny möjlighet till endokrint baserad behandling är att kombinera TAM eller exemestan med everolimus som är en mTOR-hämmare. Everolimus är ett peroralt läkemedel som hämmar PI3K/AKT-signalvägen (837, 838).

Denna hypotes har fått stöd i kliniska studier där den största inkluderade 724 kvinnor med ER-positiv MBC som hade progredierat på anastrozol eller letrozol (827). Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 mellan exemestan + everolimus och exemestan + placebo. Tiden till försämring var primär effektvariabel och för exemestan + everolimus noterades 6,9 månader jämfört med 2,8 månader för exemestan + placebo (HR 0,43, 95 % CI 0,35–0,54) enligt en lokal radiologisk bedömning. Skillnaden vid en central granskning av röntgenbilder var något mer markerad, 6,5 respektive 4,1 månader. I studien framkom att kombinationsbehandlingen gav mer biverkningar; grad 3–4 av stomatit, anemi, dyspné, hyperglukemi, fatigue och pneumonit var samtliga mer vanliga i samband med everolimusbehandling (827).

Everolimus har även kombinerats med TAM i en randomiserad fas 2-studie med TAM enbart i kontrollarmen (839). Studien rekryterade 111 kvinnor som alla hade fått tidigare behandling med AI. Den primära effektvariabeln CBR var gränssignifikant med 61 % och 42 % i everolimus + TAM respektive TAM enbart. Både tiden till försämring och den totala överlevnaden var bättre bland dem med tillägg av everolimus, med riskkvoten för TTP 0,54 (95 % CI 0,36–0,81) samt riskkvoten för total överlevnad 0,45 (95 % CI 0,25–0,81) (839).

### 21.3.2. Endokrin behandling kombinerad med CDK 4/6 hämmande läkemedel

Cyklinberoende kinaser har en nyckelroll i att driva cellen vidare till celldelning, just CDK 4/6 är knutet till övergången mellan G1 till S-fas. Genom utvecklingen av palbociclib, ribociclib och andra selektiva CDK 4/6 hämmare har den medicinska arsenalen mot ER-positiv bröstcancer fått viktiga tillskott. Värdet av palbociclib som tillägg till första linjens endokrina behandling letrozol har undersökts i en randomiserad fas II-studie vid metastaserad bröstcancer (840). Palbociclib gavs i dosen 125 mg dagligen peroralt i 3 veckor följt av 1 veckas vila osv. Studien innehöll 2 konsekutiva kohorter där kohort 1 utgjordes av patienter med säkerställt ER-positivitet och HER2-negativitet. Kohort 2 innehöll dessutom krav på amplifiering av Cyklin D1 och/eller bortfall av p16. Effekten av tillägg av palbociclib i termer av HR för progressionsfri överlevnad visade 0,3 i kohort 1 och 0,5 i kohort 2. Det sammanslagna resultatet var en signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad med 20 månader för letrozol + palbociclib jämfört med 10 månader för letrozol enbart vilket motsvarade en HR på 0,49 (840).

Denna randomiserade fas II-studie har uppdaterats avseende totalöverlevnadsdata (841). Det föreligger i den presentationen ingen påverkan på överlevnaden (HR 0,837, 95 % CI 0,62–1,29,  $p = 0,281$ ) (841). Inom parantes kan noteras att dessa fynd, med avsaknad av totalöverlevnadsvinst, stämmer väl med andra observationer, exempelvis effekten av everolimus där man sammalunda har en avsaknad av totalöverlevnadsvinst, trots en tydligt positiv effekt på den progressionsfria överlevnaden.

Data från ovanstående fas II-studie är i stort sett rekapitulerade i en placebokontrollerad och randomiserad fas III-studie hos 666 postmenopausala patienter med ER-positiv sjukdom. Medianen för den progressionsfria överlevnaden var 24,8 månader i palbociclib-gruppen medan den var 14,5 månader för letrozol enbart-gruppen i första linjens behandling (HR 0,58, 95 % CI 0,46–0,72,  $p < 0,001$ ) (842). Mestadels asymtomatisk grad 3–4 neutropeni noterades hos 66,4 % kombinationsarmen (1,4 % i letrozol-placeboarmen); febril neutropeni rapporterades hos 1,8 % i gruppen som erhöll palbociclib-letrozol.

I en studie där fulvestrant + palbociclib testades mot fulvestrant + placebo i andra linjens situation såg man en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad (843). Den vanligaste biverkningen var neutropeni, 62 % mot 0,6 % till nackdel för palbociclib-tillägget, däremot ingen skillnad avseende neutropen feber, 0,6 % i båda armarna (843).

Ribociclib är en annan CDK 4/6 hämmare som tillsammans med letrozol har jämförts med letrozol och placebo som första linjens behandling i en randomiserad placebokontrollerad studie som inkluderade 668 kvinnor med ER-pos och HER2-neg MBC (844). Den primära effektvariabeln som var progressionsfri överlevnad utföll positivt med en HR på 0,56 (95 % CI 0,43–0,72). Vid 18 månader var överlevnad utan progress 63 % resp 42 % till fördel för letrozol + ribociclib. Data för total överlevnad var ännu inte mogna. Neutropeni G III–IV förekom hos 59 % hos de som fått letrozol + ribociclib mot 1 % hos de som fått letrozol + placebo (844).

Ytterligare en CDK 4/6 hämmare är studerad för andra linjen (en viss andel patienter behandlades efter återfall inom 12 månader efter adjuvant behandling, det vill säga 1:a linjen); 669 patienter randomiserades i en placebokontrollerad studie mellan abemaciclib plus fulvestrant respektive enbart fulvestrant för den metastatiska situationen. Den progressionsfria överlevnaden förbättrades signifikant till 16,4 månader för kombinationen jämfört med 9,3 månader (HR 0,553, 95 % CI 0,49–0,681,  $p < 0,001$ ). Abemaciclib-armen hade väsentligen mer diarré-biverkningar, 86,4 % jämfört med 24,7 %. Neutropeni-frekvensen var 46 % versus 4 %, denna CDK 4/6

hämmaren har alltså en annorlunda biverkningsprofil jämfört med palbociclib och ribociclib ([845](#)).

Palbociclib, i kombination med både letrozol respektive fulvestrant, fick ”positive opinion” av EMA september 2016, godkännande av EU november 2016.

Det europeiska godkännandet av palbociclib, både i kombination med letrozol och med fulvestrant, kräver tillägg av LHRH-analog (ooforektomi) om behandling ges till pre- och perimenopausala kvinnor.

EMA har också gett ”positive opinion” för ribociclib i juni 2017.

I Sverige har TLV i sitt beslut från juni 2017 kommit fram till ett hälsoekonomiskt godkännande av bara kombinationen av aromatashämmare plus palbociclib.

Det finns dock vissa bekymmer med det ställningstaganden; i en prospektiv- retrospektiv analys studerades effekten av aromatashämmare respektive fulvestrant hos patienter med östrogenreceptormutationer respektive inga påvisade mutationer som kunde påvisas i plasma från SoFEA-studien (Study of Faslodex versus Exemestane with or without Arimidex) ([846](#)) respektive PALOMA 3-studien ([843](#)). Östrogenreceptormutationsfrekvensen i plasma var 39 % i SoFEA-studien och 25,3 % i PALOMA 3-studien ([847](#)), följaktligen ingår relativt få individer, uppdelat på respektive behandlingsarm, vilket är en osäkerhetsfaktor.

Man noterade att effekten av fulvestrant var väsentligen bättre än för exemestan avseende den progressionsfria överlevnaden hos de med mutationer (HR 0,52, 95 % CI 0,3–0,92, p=0,02), medan patienter som icke hade påvisade östrogenreceptormutationer i plasma inte visade någon skillnad i effekt av exemestan respektive fulvestrant. I kombinationen av fulvestrant ± palbociclib förbättrades PFS på ett likvärdigt sätt oavsett om mutationer förelåg eller inte ([847](#)).

Sammanfattningsvis finns alltså tydlig biologisk rational varför palbociclib-fulvestrant kombinationen i vissa situationer synes vara en tydligt bättre kombination än när en CDK 4/6 hämmare kombineras med en aromatashämmare. Man riskerar för dessa individer med mutationer (29–39 % av antalet patienter) att få en suboptimal effekt av palbociclib om man kombinerar med en aromatashämmare ([847](#)).

## 21.4. Cytostatikabehandling vid metastatisk sjukdom

### Sammanfattning

- För patienter med påvisat receptornegativ cancer eller biologiskt aggressivt bröstcanceråterfall bör man direkt erbjuda cytostatikabehandling med hänsyn till tidigare given adjuvant behandling. Behandlingen omfattar oftast en antracyklin- och taxankombination i första linjens behandling (++++).
- Ytterligare läkemedel med god dokumentation vid cytostatikabehandling av metastaserad bröstcancer är kapecitabin, vinorelbin, eribulin (ger ett par månaders överlevnadsvinst givet i linje 3 till 6) och gemcitabin tillsammans med paklitaxel (++++).
- Cytostatikabehandling med längre duration ger en längre progressionsfri överlevnad samt total överlevnad än samma cytostatika med kortare duration (++++).
- Patienter som svarat på flera linjers cytostatikabehandling bör alltså erbjudas ytterligare linjers behandling (++++).

### Rekommendationer för cytostatikabehandling vid MBC

#### *Första linjens behandling:*

- Antracyklinbaserad cytostatikabehandling. I regel rekommenderas monobehandling vid MBC, men FEC/EC är en väl beprövad kombination som kan övervägas som alternativ till epirubicin monobehandling (A).
- Trippelnegativ MBC: Behandling med platinum i kombination med taxan eller gemcitabin kan övervägas i stället för antracyklinbaserad behandling. (C).

#### *Andra linjens behandling:*

- Docetaxel eller paklitaxel eller vinorelbin som monobehandling eller i kombination, om dessa preparat inte ingått i första linjens behandling (A).

#### *Tredje linjens behandling:*

- Kapecitabin, eribulin eller vinorelbin. Behandlingen bör gärna ges inom ramen för studier, men ska i princip alltid erbjudas för patienter som svarat på tidigare linjers behandling (B).

### 21.4.1. Allmänna principer

Patienter som har ett receptornegativt återfall eller patienter som progredierat på tidigare endokrin behandling bör alltid erbjudas cytostatikabehandling om deras medicinska tillstånd tillåter det. Cytostatikabehandling bör även starkt övervägas hos receptorpositiva patienter vid kliniskt snabb progress, i synnerhet då risken för organsvikt bedöms som stor.

Det saknas välgjorda studier som svarar på om man ska ge cytostatika som monobehandling sekventiellt eller kombinations-cytostatikabehandling, men slutsatsen i en nyligen publicerad översiktsartikel (848) är att monobehandling sekventiellt i regel är att föredra. Visserligen ger kombinationsbehandling i regel högre responsfrekvens och även längre tid till progression men mer toxicitet. Däremot finns det inga entydiga bevis för att kombinationsbehandling leder till förlängd total överlevnad (848). Tidigare metaanalyser har indikerat att kombinationsbehandling kan leda till förlängd överlevnad men värdet av dessa resultat kan ifrågasättas då de ingående studierna till stor del omfattar omoderna cytostatika (849). Bland relativt sentida studier som visat förlängd överlevnad kan detta oftast förklaras av att patienterna inte konsekvent har korsats över till det experimentella läkemedlet vid progress (594, 850, 851).

Om det bedöms som väsentligt att optimera chansen till en objektiv respons, till exempel vid svåra eller livshotande symtom, bör dock kombinations-cytostatikabehandling övervägas i första hand. Metaanalyser har vidare visat en måttlig överlevnadsvinst för längre duration jämfört med kortare samt för högre dosintensitet jämfört med lägre (849).

Överlevnad anses vid sidan av livskvalitet vara det viktigaste effektmåttet vid studier av metastaserad bröstcancer varför toxicitetsprofilen för en viss behandling alltid måste vägas mot patientens tillstånd när man väljer läkemedel.

I en nyligen publicerad metaanalys sammanställdes data från 11 randomiserade studier med totalt 2 269 patienter, där behandlingsarmarna innehöll samma typ av cytostatika men med olika duration (852). Analysen visade att längre behandlingsduration gav en måttlig förlängning av den totala överlevnaden (HR 0,91, 95 % CI 0,84–0,99). Förlängningen av den progressionsfria överlevnaden var mer uttalad med en riskkvot på 0,64 (95 % CI 0,55–0,76). Det är accepterat att frånvaro av progress i allmänhet är kopplat till bättre livskvalitet men tyvärr var det endast en av 11 studier som visade detta med en adekvat analys av livskvalitet (852).

### 21.4.2. Första linjens cytostatikabehandling

Som första linjens cytostatikabehandling rekommenderas i regel antracyklinbaserad behandling vilket ger en signifikant förbättring av medianöverlevnaden jämfört med CMF-baserad behandling (849). I Sverige har det varit vanligt med epirubicin kombinerat med cyklofosamid och 5-fluorouracil (FEC). Skälet till detta är att FEC är en väl dokumenterad regim med måttlig och i regel förutsägbar toxicitet även om det saknas formell evidens för att FEC-regimen i längden ger en bättre överlevnad än epirubicin som monobehandling (853).

För patienter som tidigare behandlats med antracyklin i den adjuvanta situationen är förstahandsvalet paklitaxel eller docetaxel. Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) har jämförts med paklitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) i en randomiserad studie med 331 patienter (854). Signifikant bättre respons sågs i doxorubicinarmen, 41 % jämfört med 25 % (p=0,003), och tiden till progression var 7,5 jämfört med 4,2 månader till förmån för doxorubicin (p=0,001). Medianöverlevnaden var icke-signifikant skild, 18 månader för doxorubicin jämfört med 15 månader för paklitaxel (854).

I en annan studie av första linjens cytostatika randomiserades 326 patienter mellan 75 mg doxorubicin/m<sup>2</sup> och docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, båda givet var 3:e vecka (855). Den objektiva responsfrekvensen var 33 % för doxorubicinarmen och 48 % för docetaxelarmen ( $p=0,008$ ). Tiden till sjukdomsprogress var 21 veckor i doxorubicinarmen och 26 veckor i docetaxelarmen ( $p =$  icke-signifikant (ns)). Medianöverlevnaden var i stort sett identisk, 14 månader för doxorubicin och 15 månader för docetaxel ( $p =$  icke-signifikant (ns)). Man såg mer hjärttoxicitet, illamående, kräkningar, stomatit, febril neutropeni och allvarliga infektioner i doxorubicinarmen. Diarré, neuropati och vätskeretention var mer vanligt i docetaxelarmen (855).

Pegylerat liposomalt doxorubicin används i viss mån vid behandling av metastaserad bröstcancer på grund av mindre hjärtbiverkningar än vid konventionell antracyclinbehandling, vilket är visat i jämförelse med doxorubicin (856). I studien som inkluderade 509 patienter var även alopeci, kräkningar och illamående samt neutropeni mindre vanligt med det pegylerade läkemedlet. Handfotsyndrom och mukositis var dock mera vanligt. Man kunde inte se några signifikanta skillnader för responsfrekvens, progressionsfri överlevnad eller överlevnad (21 vs 22 mån) (856).

Det har publicerats ytterligare en randomiserad studie med pegylerat doxorubicin kombinerat med cyklofosfamid jämfört med epirubicin och cyklofosfamid för antracyclinnaiva kvinnor i första linjens situation. Totalt 160 patienter randomiserades och den primära effektvariabeln responsfrekvens visade ingen signifikant skillnad, däremot sågs en ökad förekomst av neutropeni samt mukositis för armen med pegylerat doxorubicin (857).

En tredje randomiserad studie av 751 tidigare antracyclinbehandlade patienter har nyligen publicerats (581). Patienterna randomiserades mellan pegylerat doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> kombinerat med docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup>, jämfört med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>. Intervallet var 3 veckor i båda armarna. Tiden till progress var signifikant längre med kombinationsbehandlingen 9,8 jämfört med 7,0 månader ( $p=0,000001$ ). Man såg ingen skillnad i överlevnad. Notabelt är att 34 % av patienterna i kombinationsarmen avbröt behandlingen på grund av toxicitet jämfört med 9 % i armen med docetaxel enbart (581).

Paklitaxel har jämförts med CMF+prednisolon i en randomiserad studie med 209 patienter (858) (++) . Paklitaxel gavs i dosen 200 mg/m<sup>2</sup> kontra klassisk peroral CMFP. Den objektiva responsfrekvensen var i paklitaxelarmen 29 % medan den i CMFP-armen var 35 % ( $p = 0,37$ ). Tiden till sjukdomsprogress var 5,3 månader i paklitaxelarmen och 6,4 månader i CMFP-armen ( $p = 0,25$ ). Medianöverlevnaden var 17,3 månader i paklitaxelarmen jämfört med 13,9 månader i den andra armen ( $p=0,068$ ). I paklitaxelarmen såg man mer alopeci, perifer neuropati, myalgi och artralgi. I CMFP-armen såg man mer allvarlig leukopeni, trombocytopeni, mukositis och sjukdomsvård på grund av allvarliga infektioner. Livskvaliteten bedömdes dock vara i likvärdig i de båda armarna (858).

Som första linjens behandling har 267 patienter med MBC randomiserats mellan 5-FU, doxorubicin och cyklofosfamid (FAC) och doxorubicin och paklitaxel (AT) (850). För AT sågs signifikant fler responser ( $p=0,032$ ) och längre tid till tumörprogression ( $p=0,034$ ). Medianöverlevnaden var likaledes signifikant bättre med AT, 23,3 jämfört med 18,3 månader ( $p=0,013$ ) (850).

Det finns även två studier med visad överlevnadsvinst av docetaxel kombinerat med antracyclin som första linjens cytostatikabehandling (859, 860). I dessa studier ingick 142 respektive 216 patienter som randomiserades mellan ET och FEC respektive AT och FAC (859, 860). Medianöverlevnaden för den taxanbaserade regimen var 34 jämfört med 28 månader respektive 22,6 jämfört med 16,2 månader (859, 860). Utöver dessa studier finns det fyra ytterligare studier

som inte har kunnat påvisa någon överlevnadsvinst genom taxantillägg (861-864). Genomgående visar dock också dessa studier en något högre responsfrekvens för den taxanbaserade armen.

Inom ramen för Cochrane-samarbetet har man identifierat 20 studier av taxanbaserad behandling. Sjuttion av dessa har publicerats med någon typ av resultat och 12 med någon typ av eventdata (865). Man finner en statistiskt signifikant överlevnadsvinst då alla linjers behandling tagits med och man registrerar 2 659 dödsfall av 3 643 randomiserade patienter. Om analysen däremot inskränker sig till första linjens behandling är HR inte längre signifikant (HR 0,92, 95 % CI 0,84–1,02,  $p = 0,12$ ). I den globala sammanställningen finner man dock en signifikant förlängning av tiden till sjukdomsprogress (HR 0,87, 85 % KI, 0,81–0,93,  $p < 0,0001$ ). Studierna visade dock markanta tecken på heterogenitet.

### 21.4.3. Andra och tredje linjens cytostatikabehandling vid MBC

För patienter som tidigare behandlats med antracyclin är vanligen en taxan förstahandsvalet. I en direkt jämförande studie med 449 patienter som randomiserades mellan docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> och paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> gav docetaxel längre överlevnad, 15,4 månader jämfört med 12,7; HR 1,41 (95 % CI 1,15–1,73) (866). Även responsfrekvensen och tiden till progress var bättre för docetaxel.

I en studie av 392 patienter som tidigare fått antracyclinbaserad behandling jämfördes docetaxel med mitomycin + vinblastin. Responsfrekvensen var signifikant högre i docetaxelgruppen ( $p < 0,0001$ ) (851). Tiden till sjukdomsprogress var signifikant bättre för docetaxelarmen, 19 jämfört med 11 veckor ( $p = 0,001$ ). Medianöverlevnaden var likaledes förlängd, 11,4 jämfört med 8,7 månader till förmån för docetaxel ( $p = 0,0097$ ) (851). I en liknande, i huvudsak skandinavisk, studie med 283 patienter, där docetaxel jämfördes med 5-fluorouracil + metotrexat gjorde man samma principiella observationer med en signifikant förbättrad tid till progression till förmån för docetaxel, 6,3 jämfört med 3 månader ( $p < 0,001$ ) (867). I denna studie sågs dock ingen skillnad i medianöverlevnad, sannolikt beroende på studiens crossover-design.

Man kan dock inte dra slutsatsen att docetaxel alltid är att föredra framför paklitaxel. I de tre studierna ovan där docetaxel gett förlängd överlevnad har man genomgående använt dosen 100 mg/m<sup>2</sup>. På grund av biverkningsprofilen är denna dos svår att tolerera för många patienter med metastaserad bröstcancer. I praktiken används ofta doser kring 75 mg/m<sup>2</sup> givet var 3:e vecka vilket i en randomiserad studie gav mindre biverkningar (neutropen feber, perifera ödem, asteni) men även lägre responsfrekvens, 23 % jämfört med 36 % för 75 mg/m<sup>2</sup> versus 100 mg/m<sup>2</sup> (583).

För docetaxel är inte veckovis behandling effektivare än behandling med 3 veckors intervall vilket styrks av en färsk metaanalys (868). Däremot får det anses visat att veckovis behandling med paklitaxel är effektivare än paklitaxel var 3:e vecka (869). Seidman och medarbetare rapporterade förlängd total överlevnad (24 vs 12 mån) för veckovis behandling, och även responsfrekvensen (42 % vs 29 %) samt tiden till progress (9 vs 5 månader) förbättrades, men det bör påpekas att av studiens 735 patienter var 158 historiska kontroller från en tidigare studie. Å andra sidan stöds resultatet av att man visat förbättrad överlevnad i den adjuvanta situationen i en stor randomiserad studie av paklitaxel veckovis mot var 3:e vecka (870) samt av en metaanalys i den metastatiska situationen (868). Den sistnämnda analysen präglas dock av stor heterogenitet i designen av de ingående studierna.

För antracyclinrefraktära patienter har man visat en signifikant överlevnadsvinst för vinorelbin jämfört med melfalan (871).

Nab-paklitaxel är albuminbundet till 130 nm-partiklar av paklitaxel med målsättningen att minska de toxiciteter som finns beskrivna för kremofor, som är ett av lösningsmedlen för paklitaxel.

Nab-paklitaxel har godkännande inom EU på basen av 106 patienter i två singelarmsstudier och 454 patienter i en fas 3-studie jämförande paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> givet var tredje vecka med nab-paklitaxel 260 mg/m<sup>2</sup>, också givet var tredje vecka (872). Nab-paklitaxel demonstrerade en statistiskt signifikant högre responsfrekvens, 33 versus 19 % (p=0,01) och statistiskt signifikant längre tid till sjukdomsprogress, 23 vs. 16,9 veckor (HR 0,75, p=0,006). Man såg i studien ingen överlevnadsvinst (p = 0,374), men däremot såg man en förbättring hos de individer som jämfördes i andra linjen eller mer (HR 0,73, p=0,024) (872). Incidensen av grad 4-neutropeni var signifikant lägre för nab-paklitaxel, 9 versus 22 %; mer relevant – febril neutropeni skilde sig mellan armarna. Grad 3-sensorisk neuropati var dock mer vanligt i nab-paklitaxel-armen, 10 versus 2 % (p=0,01).

Ytterligare dokumentation föreligger i en nyligen publicerad metaanalys (873), fyra randomiserade studier ingick med 1 506 individer med nab-paklitaxel visavi paklitaxel och docetaxel respektive paklitaxel. Responsfrekvensen var likvärdig, så och den totala överlevnaden. Grad 3 och 4 hematologisk toxicitet var jämförbar, men den sensorisk neuropati var vanligare hos nab-paklitaxel-gruppen, 16,9 versus 10 % (HR 1,89, 95 % CI 1,36–2,61, p<0,001).

Sammanfattningsvis finns inga uppenbara fördelar med att använda nab-paklitaxel. Nab-paklitaxel har dock ett större tilläggsvärde i i andra- senare linjers behandling. För de individer som inte tolererar premedicinering med steroider är dock nab-paklitaxel ett relevant alternativ.

Kapecitabin är en peroral 5-fluorouracil-analog som i kombination med docetaxel har jämförts med enbart docetaxel i en randomiserad studie med 511 patienter (594). Kombinationen av docetaxel och kapecitabin gav en statistiskt signifikant överlevnadsvinst (p=0,01), 13,7 månader jämfört med 11,1 månader för enbart docetaxel (594). Båda behandlingarna gav dock hög frekvens av grad 3-biverkningar, 71 % för docetaxel + kapecitabin och 49 % för docetaxel enbart (594).

Kapecitabin har också jämförts med eribulin, som första-, andra- eller tredje linjens behandling, patienterna måste ha erhållit både antracykliner och taxaner. Man såg en trend till förbättrad totalöverlevnad med fördel för eribulin HR 0,88 (95 % CI 0,77–1,00), p=0,056) (874).

Biverkningarna skiljer sig åt mellan kapecitabin och eribulin; mer hudbiverkningar och diarré för kapecitabin medan man såg ett par procent med neutropen feber hos eribulingruppen samt en något högre frekvens av neurotoxicitet.

Gemcitabin i kombination med taxan har också undersökts i en studie med totalt 529 kvinnor som tidigare fått antracyklinbehandling (875). Man gav paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka i båda armarna med tillägg av gemcitabin 1 250 mg/m<sup>2</sup> dag 1 och 8 i experimentarmen. Studien visade en förlängd tid till progression och förlängd överlevnad i kombinationsarmen, 6,1 vs 4,0 månader respektive 18,6 vs 15,8 månader. Samtidigt sågs mer neutropenier, trötthet och neuropati i kombinationsarmen (875). Gemcitabin har även testats som första linjens behandling hos 397 kvinnor > 60 år med metastaserad bröstcancer där man gav 1 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 8 och 15. Kontrollarmen innehöll epirubicin 35 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 8 och 15. Resultaten för gemcitabin enbart var nedslående med endast 16 % responser jämfört med 40 % för epirubicin, och även överlevnaden visade fördel för epirubicin med 19 vs 12 månader (p=0,0004) (876).

För kvinnor med metastaserad bröstcancer som progredierar efter tidigare behandling med både antracykliner och taxaner är kapecitabin det bäst dokumenterade alternativet. Dock finns data endast från studier av fas 2-design, men 4 studier med totalt 500 patienter visar ändå konsistenta



resultat med responsfrekvenser på 15–26 % och en medianöverlevnad på 10–15 månader samtidigt som toxiciteten är tolererbar, med grad 3–4-biverkningar som diarréer och handfotsyndrom hos 12 % respektive 15 % av patienterna (593).

Även pegylerat liposomalt doxorubicin har studerats i en studie av tidigare taxanbehandlade kvinnor där majoriteten även hade fått antracyklinbehandling (877). Totalt 301 patienter randomiserades mellan pegylerat doxorubicin och vinorelbin respektive mitomycin C kombinerat med vinblastin. Resultatet visade en jämförbar effekt mellan grupperna med en medianöverlevnad för liposomalt doxorubicin på 11 månader jämfört med 9 månader i kontrollarmarna (877).

Platinumbaserad behandling har historiskt använts sparsamt vid behandling av MBC och det finns ingen högkvalitativ studie som visar förlängd överlevnad. Man har dock sedan länge känt till att cisplatin/karboplatin i kombination med bland annat 5-fluorouracil eller paklitaxel kan ha god effekt vid MBC (878, 879).

Sentida studier har visat att trippelnegativ bröstcancer tycks ha en högre känslighet för platinumbaserad cytostatikabehandling, dock kommer denna kunskap framför allt från neoadjuvanta studier där man behandlat tumörer i stadium 2–3. I en nyligen publicerad systematisk översikt (880) såg man att trippelnegativa tumörer 3 gånger så ofta uppnådde patologisk komplett remission (pCR) vid platinumbaserad behandling jämfört med icke-trippelnegativa, samt att trippelnegativa oftare (RR 1,45) svarade med pCR på platinumbaserad behandling jämfört med icke-platinumbaserad behandling (880). Sammantaget anses det rimligt att erbjuda till exempel karboplatin kombinerat med paklitaxel eller gemcitabin i första eller andra linjens situation vid trippelnegativ MBC.

Det har saknats evidens för nyttan av cytostatikabehandling i tredje och fjärde linjen vid MBC. Studien som ändrade på detta, EMBRACE, inkluderade 762 patienter som var tungt förbehandlade med i median 4 tidigare cytostatikaliner (881). Deltagarna randomiserades i proportionen 2:1 mellan eribulin och standardcytostatikabehandling med vinorelbin, gemcitabin och kapecitabin som vanligaste medel. Studien visade förlängd överlevnad med 2,5 månader med eribulin, 13,1 månader versus 10,6 motsvarande en riskkvot på 0,81 (95 % CI 0,66–0,99). I en uppdaterad överlevnadsanalys som krävdes av de europeiska läkemedelsmyndigheterna var den absoluta skillnaden 2,7 månader och överlevnaden vid 1 år var 54,5 % för eribulin jämfört med 42,8 % för standardgruppen. Neuropati är en vanlig biverkan vid behandling med eribulin. Studien saknade livskvalitetsanalys men en klinisk observation är att eribulin i allmänhet är väl tolerabel.

Under slutet av 1980-talet och början av 1990-talet genomfördes ett stort antal okontrollerade studier av konsoliderande högdoscytostatikabehandling hos patienter som svarat på konventionell induktionscytostatikabehandling (882, 883). Risken för selektionsbias som förklaring till dessa resultat framfördes (884). I dagsläget finns data rapporterade från tre randomiserade och prospektiva studier med totalt 469 patienter (885–887). Dessa studier visar ingen överlevnadsvinst för de patienter som fått högdoscytostatikabehandling som konsolidering. Det finns alltså inget stöd för att använda sig av konsoliderande högdoscytostatikabehandling med autolog stamcellstransplantation efter konventionellt doserad cytostatikabehandling (888).

## 21.5. Målriktad läkemedelsbehandling vid metastatisk sjukdom

### Sammanfattning

- För patienter med verifierat HER2-positiv sjukdom och som fått återfall bör cytostatikabehandling med taxaner ges i kombination med trastuzumab (++++).
- Pertuzumab i kombination med trastuzumab givet tillsammans med docetaxel ger en tydlig överlevnadsvinst på 15,7 månader jämfört med trastuzumab + docetaxel. Pertuzumab ökar inte på ett markerat sätt toxiciteten och försämrar inte livskvaliteten (+++).
- Trastuzumab-emtansin med eller utan pertuzumab ger ingen statistiskt signifikant förbättring av den progressionsfria överlevnaden, en tydlig trend till förbättrad responsduration och mindre biverkningar, jämfört med trastuzumab plus taxan (+++).
- För ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer ger tillägg av HER2-receptorblockad till endokrin behandling (trastuzumab + anastrozol, lapatinib + letrozol) förlängd progressionsfri överlevnad, men effekten tycks sämre än vid trastuzumab + cytostatika (++)).
- För HER2-positiva patienter som sviktat på cytostatikabehandling + trastuzumab kan fortsatt behandling med trastuzumab i kombination med kapecitabin rekommenderas (+++).
- Lapatinib i kombination med kapecitabin kan också övervägas vid progress på trastuzumabbaserad behandling. Lapatinib + kapecitabin har även fördelen att vara en helt peroral regim, men biverkningarna av lapatinib är mer omfattande än av trastuzumab (+++).
- För patienter som sviktat på flera linjers behandling som innehåller trastuzumab ger kombinationen trastuzumab + lapatinib en tydlig överlevnadsvinst jämfört med enbart lapatinib (+++).
- För patienter som sviktat på en tidigare linje med HER2-baserad behandling ger trastuzumab-emtansin en tydlig överlevnadsvinst, i allmänhet utan besvärande biverkningar (+++).

### Rekommendationer för HER2-riktad behandling vid MBC

- Patienter med IHC 3+ överuttryck/amplifiering har bäst nytta av behandlingen och bör i första hand bli föremål för denna typ av behandling. Patienter med IHC 2+ ska alltid testas med FISH-teknik för att konfirmera HER2-status. Testningen sker med fördel på någon av metastaserna eftersom dessa kan ha ett annorlunda HER2-status jämfört med primärtumören. Behandling med trastuzumab bör i första hand ske i kombination med cytostatikabehandling. Under speciella omständigheter kan man tänka sig behandling med enbart trastuzumab.
- Behandling med trastuzumab ska erbjudas patienter med tumörer som har starkt överuttryck (IHC3+/FISH-positivitet) av HER2 (A).
- Trippelkombinationen pertuzumab, trastuzumab och docetaxel är den effektivaste behandlingen vid första linjens behandling av HER2-positiv MBC (A).
- Trastuzumab-emtansin med eller utan pertuzumab som första linjen behandling kan övervägas om patienten har svårt att tolerera/acceptera ovanstående standardbehandlingar,

eftersom biverkningarna är mindre men effekten på den totala överlevnaden är inte studerad visavi den nuvarande bästa standardregimen (B).

- För HER2- och ER-positiva tumörer kan man också överväga trastuzumab kombinerat med endokrin behandling för dem som har svårt att tolerera cytostatikabehandling (B).
- Vid progress på första linjens behandling som i regel inkluderar trastuzumab och en taxan, rekommenderas fortsatt behandling med trastuzumab i kombination med kapecitabin (A).
- Randomiserade data i första och andra linjens behandling med samma cytostatikabehandling i båda armarna visar att trastuzumab har bättre effekt än lapatinib, och att lapatinib har mer biverkningar (A).
- Kombinationen lapatinib och kapecitabin kan övervägas i andra och tredje linjens behandling (B).
- Patienter som sviktat på anti-HER2-baserad behandling i första linjen bör erbjudas trastuzumab-emtansin (B).
- Sammanvägda data visar alltså att flera linjers HER2-blockad, kombinerat med olika cytostatika ger tydliga överlevnadsvinster (A). Hur många linjers behandling man ska erbjuda är i dagsläget inte känt.

### 21.5.1. HER2-receptorblockerande läkemedel vid metastatisk sjukdom

Trastuzumab som monobehandling är måttligt effektivt vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I en fas-2-studie ([889](#)) som inkluderade 222 tungt förbehandlade kvinnor uppnåddes objektiv respons hos 15 %. Bland dem vars tumör visade starkt överuttryck av HER2 (IHC 3+) var remissionsfrekvensen 18 %. Responsdurationen var 9,1 månader i median ([889](#)).

Trastuzumab givet tillsammans med cytostatika är en betydligt effektivare behandling än cytostatika enbart vid HER2-positiv MBC. I en epokgörande studie randomiserades 469 kvinnor med HER2-positiv MBC mellan cytostatika i kombination med trastuzumab eller enbart cytostatika ([239](#)). Medianöverlevnaden förlängdes genom tillägget av trastuzumab, 25,1 respektive 20,3 månader (HR 0,80, 95 % CI 0,64–0,99). Denna överlevnadsvinst är extra anmärkningsvärd eftersom ungefär två tredjedelar av patienterna i armen med enbart cytostatikabehandling erbjöds trastuzumab vid progress. Incidensen av hjärtsvikt (NYHA G3–4) var dock förhöjd bland de trastuzumabbehandlade, 16 % respektive 2 % bland dem som fått trastuzumab tillsammans med doxorubicin respektive paklitaxel. I kontrollgruppen var motsvarande siffror 3 respektive 1 % ([239](#)).

I ytterligare en prospektiv studie randomiserades 188 kvinnor till docetaxel med eller utan trastuzumab ([890](#)). Tillägget av trastuzumab till docetaxel gav i median 8,5 månaders förlängd överlevnad ( $p=0,0325$ ). Även i denna studie fick en majoritet (57 %) av dem som randomiserats till docetaxel trastuzumabbaserad behandling vid progress. Grad 3- och 4-neutropeni var vanligare i kombinationsarmen, 32 % jämfört med 22 % i enbart docetaxelarmen, likaså neutropen feber som sågs hos 23 % respektive 17 % ([890](#)).

I en nordisk studie (HERNATA) jämfördes docetaxel + trastuzumab med vinorelbin + trastuzumab ([891](#)) vid HER2-positiv MBC. Sammanlagt 284 patienter randomiserades men någon signifikant skillnad mellan armarna avseende tiden till progress kunde inte ses (doce + T 12,4 månader; vino + T 15,3 månader), vilket gav en HR på 0,94 (95 % CI 0,71–1,25). Riskkvoten för total överlevnad var 1,01.

Docetaxelkombinationen gav signifikant mer biverkningar i form av neutropeni, neutropen feber, infektioner, neuropati, ödem och nagelpåverkan (891).

Pertuzumab är en antikropp som binds till en annan del av HER2-receptorn än vad trastuzumab gör och förhindrar dimerisering av HER2 med framför allt HER3. En studie av HER2-positiv MBC (892),  $n = 808$ , där man som första linjens behandling jämförde pertuzumab + trastuzumab + docetaxel med trastuzumab + docetaxel + placebo, visade en progressionsfri överlevnad på 18,5 respektive 12,4 månader med en HR på 0,62 (0,51–0,75) till pertuzumabkombinationens fördel (893). Det fanns ingen skillnad i hjärttoxicitet men diarréer och febril neutropeni var vanligare i samband med pertuzumabkombinationen (894). Hälsorelaterad livskvalitet har också analyserats i studien, utan att man kunnat påvisa någon negativ inverkan av pertuzumabtillägget (895). I den finala analysen var medianöverlevnaden för docetaxel + trastuzumab + pertuzumab hela 56,5 månader och i placebogruppen (doxetaxel + trastuzumab) 40,8 månader (HR 0,68, 95 % CI 0,56–0,84 (894). Effekten är dessutom i samma storleksordning oavsett om patienterna fått (neo-)adjuvant trastuzumab, denna grupp består dock bara 88 individer (896).

Det är också visat att patienten kan ha nytta av fortsatt trastuzumab vid progress under pågående trastuzumabbehandling. I en randomiserad studie där 156 patienter med progredierande HER2-positiv MBC fick antingen kapecitabin enbart eller kapecitabin tillsammans med fortsatt trastuzumab såg man en förlängd tid till progression för kombinationen, 8,2 månader jämfört med 5,6 månader för kapecitabin enbart, HR 0,69;  $p=0,0169$  (897). Även responsfrekvensen var högre hos dem som fick fortsätta med trastuzumab, 48,1 % versus 27,0 %;  $p=0,0115$ . Däremot var det inte någon skillnad i total överlevnad mellan grupperna. Värdet av fortsatt HER2-blockad styrks också av nedanstående studier som inkluderar lapatinib.

I MARIANNE-studien randomiserades 1 095 patienter med avancerad bröstcancer med HER2-positiv sjukdom utan någon tidigare behandling för avancerad sjukdom i en 3-armad studie till behandling med trastuzumab plus en taxan, trastuzumab emtansin enbart och blockad med trastuzumab emtansin plus pertuzumab (898). PFS var likvärdig för behandlingsarmarna; 13,7 månader för trastuzumab plus en taxan, 14,1 månader för enbart trastuzumab emtansin (HR 0,91, 97,5 % CI 0,73–1,13,  $p = 0,13$ ) och för kombinationsarmen 15,2 månader (HR 0,87, 97,5 % CI 0,69–1,08,  $p = 0,14$ ). Den antitumorala effekten var 67,9 % för trastuzumab plus taxan, 59,7 % för trastuzumab emtansin och 64,2 % för kombinationsbehandlingen. Responsdurationen var 21,2 månader för kombinationsbehandlingen, 20,7 månader för enbart trastuzumab emtansin och 12,5 månader för trastuzumab plus taxan. Biverkningar av grad 3 eller mer var numeriskt högre i kontrollarmen; 54,1 % versus 45,4 % och 46,2 %. Avslutningsvis kan konstateras att de studerade experimentella behandlingsarmarna inte var statistiskt signifikant bättre, men de tolererades tydligt bättre och responsdurationen var numeriskt längre än för standardarmen med trastuzumab plus en taxan (898). Relevansen kan också diskuteras eftersom standardbehandling vid första linjens behandling numera är trastuzumab plus pertuzumab plus cytostatikabehandling (894).

Endokrin behandling i kombination med trastuzumab är undersökt i en randomiserad studie (899). Tvåhundra sju postmenopausala kvinnor med ER-positiv och HER2-positiv MBC randomiserades mellan anastrozol med eller utan trastuzumab. Det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad var signifikant bättre för kombinationsbehandlingen, 4,8 vs 2,4 månader (HR 0,63; 95 % CI 0,47–0,84). Medianöverlevnaden var dock inte signifikant bättre, 28,5 vs 23,9 månader. Den relativt korta tiden till progress i båda armarna stödjer hypotesen att ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer är generellt mindre känslig för endokrin behandling, dock noteras att 21 % av patienterna hade ER-negativa tumörer vid centraliserad kontroll. En liten randomiserad studie där 31 kvinnor med ER-positiv och HER2-positiv MBC

randomiserades till letrozol enbart och 26 till letrozol i kombination med trastuzumab (900) visade en mediantid till progression på 3,3 månader för letrozol och 14,1 månader för letrozol i kombination med trastuzumab (HR 0,67;  $p = 0,23$ ).

Lapatinib är en liten molekyl som hämmar tyrosinkinasaktiviteten i HER2-receptorn, och den har även effekt på HER1, det vill säga EGFR. Lapatinib har studerats i en randomiserad studie med 399 patienter som sviktat på antracyklin/taxanbehandling/trastuzumabbehandling (901). Patienterna randomiserades mellan kapecitabin enbart och lapatinib + kapecitabin. Studiens primära effektvariabel var tiden till progression, som visade en signifikant skillnad till fördel för lapatinibkombinationen med 6,2 jämfört med 4,3 månader (HR 0,57, 95 % CI 0,43–0,77). För total överlevnad var det ingen signifikant skillnad (HR 0,78, 95 % CI 0,55–1,12). Ett bifynd i studien var färre fall med progress i CNS bland dem som fick lapatinib + kapecitabin, jämfört med dem som fick kapecitabin enbart (901).

En fas 2-studie på 242 patienter med hjärnmetastaser visade dock en låg aktivitet av lapatinib enbart (6 % objektiva responser) (902). I samma studie gavs tillägg av kapecitabin till lapatinib till patienter som progredierat i CNS på lapatinib enbart. Denna kombinationsbehandling visade högre aktivitet med en responsfrekvens på 20 % (95 % CI 3,0–34 %). I en brittisk sammanställning av behandlingsresultat av kombinationen kapecitabin och lapatinib ingick 34 patienter med hjärnmetastaser och bland dessa noterades en responsfrekvens på 21 % (95 % CI 9–39) (903).

Studien inkluderade 540 kvinnor med HER2-positiv MBC och jämförde lapatinib + kapecitabin med trastuzumab + kapecitabin (904). Den primära effektvariabeln var CNS som första progresslokal, men studien kunde inte påvisa någon formell skillnad mellan armarna, 3 % och 5 % för lapatinibkombinationen respektive trastuzumabkombinationen. Medianen för den progressionsfria överlevnaden var däremot längre med trastuzumabkombinationen, 8,1 jämfört med 6,6 månader (HR 1,30, 95 % CI 1,04–1,64,  $p=0,021$ ). Den totala överlevnaden var 27,3 månader för trastuzumab med kapecitabin och 22,7 för lapatinib med kapecitabin, vilket dock inte var signifikant.

Ytterligare en stor ( $n = 652$ ) direkt jämförande studie av lapatinib och trastuzumab som första linjens behandling av HER2-positiv MBC har rapporterats som ett mötesabstract (905). Studien avbröts efter en interimanalys som visade signifikant sämre progressionsfri överlevnad med lapatinibkombinationen jämfört med trastuzumabkombinationen, i median 9,1 respektive 13,6 månader, HR 1,48 (95 % CI 1,20–1,83,  $p<0,001$ ). Mer grad 3–4-biverkningar sågs i lapatinibarmen (diarré och utslag) (905).

Även för lapatinib finns data som stödjer kombinationsbehandling med AI. I en placebokontrollerad randomiserad studie som rekryterade 219 patienter med ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer såg man en förbättrad progressionsfri överlevnad på 8,2 jämfört med 3,0 månader för letrozol + lapatinib respektive placebo + lapatinib (906). Relativ risk för progressionsfri överlevnad var 0,71 (95 % KI: 0,53–0,96). För total överlevnad sågs ingen skillnad, 33 månader i båda grupperna.

Lapatinib i kombination med trastuzumab jämfört med lapatinib enbart testades på 296 kvinnor med HER2-positiv MBC som hade progredierat på tidigare trastuzumabbaserad behandling (907). Den progressionsfria överlevnaden var signifikant bättre för trastuzumab i kombination med lapatinib jämfört med lapatinib enbart, motsvarande en riskkvot på 0,73 (95 % CI 0,57–0,93). Att även medianöverlevnaden förbättrades visades i en uppföljande publikation (908), total överlevnad för trastuzumab och lapatinib jämfört med lapatinib enbart gav en riskkvot på 0,74 (95 % CI 0,57–0,97) motsvarande en överlevnad som ökade från 9,5 till 14 månader.

Trastuzumab-emtansin (TDM-1) är ett läkemedel med betydande aktivitet mot HER2-positiv MBC. Det godkändes hösten 2013 som andra linjens behandling vid HER2-positiv MBC som tidigare behandlats med trastuzumab och cytostatika. I en studie med 991 patienter som progredierat efter trastuzumab i kombination med taxan randomiserades patienterna mellan TDM-1 och lapatinib i kombination med kapecitabin (909). Progressionsfri överlevnad i median var 9,6 månader för TDM-1 och 6,4 månader för lapatinibkombinationen. Det motsvarar en HR på 0,65 (95 % CI 0,55–0,77). Även den totala överlevnaden var bättre med TDM-1 jämfört med lapatinib plus kapecitabin, 30,9 respektive 25,1 månader, HR 0,68 (95 % CI 0,55–0,85). Förutom att trombocytopeni var vanligare vid TDM-1 var ett flertal andra biverkningar vanligare vid lapatinib plus kapecitabin (909).

### 21.5.2. Angiogeneshämmande läkemedel

#### Sammanfattning

- Bevacizumab i kombination med cytostatika ger förlängd progressionsfri överlevnad jämfört med samma cytostatika enbart (++++).
- Ingen studie har kunnat påvisa någon överlevnadsvinst med tillägg av bevacizumab till cytostatika (++++).

#### Rekommendationer för bevacizumab vid MBC

- Bevacizumab ger vid första linjens paklitaxelbehandling en förlängning av tiden till sjukdomsprogress men inte förlängd överlevnad. I senare linjers behandling ser man ingen liknande effekt (B).

Den monoklonala antikroppen bevacizumab är riktad mot VEGF (vascular endothelial growth factor). Flera studier har undersökt värdet av bevacizumab i kombination med cytostatika jämfört med cytostatika enbart. Ingen av studierna har visat någon överlevnadsvinst, vilket framgår i en metaanalys av 5 randomiserade studier med totalt 2 887 patienter där HR var 0,95 (95 % CI 0,85–1,06) (910). För den progressionsfria överlevnaden var riskkvoten 0,7 (95 % CI 0,57–0,86) till fördel för bevacizumab plus cytostatika jämfört med cytostatika enbart. En subgruppsanalys mellan ER-positiva respektive ER-negativa samt PGR-negativa visade ingen skillnad i progressionsfri överlevnad HR 0,77 respektive 0,66). Metaanalysen ger alltså inget stöd åt uppfattningen att trippelnegativa patienter skulle ha större relativ nytta av bevacizumab. Tillägget av bevacizumab ökade också risken för följande grad 3–4-biverkningar: hypertension, proteinuri, sensorisk neuropati samt hjärtpåverkan i form av nedsatt vänsterkammarmfunktion och klinisk hjärtsvikt (910). Ytterligare ett problem är att det ännu inte finns några etablerade prediktiva markörer för bevacizumab även om genetiska polymorfismer i VEGF har rapporterats ha ett potentiellt prediktivt värde (911).

### 21.5.3. Checkpoint inhibitorer

Monoklonala antikroppar som slår ut immunreglerande molekyler såsom CTLA4, PD-1 och PD-L1 används sedan ett par år mot flera olika cancersjukdomar med betydande effekter. Inom bröstcancerområdet är de trippelnegativa tumörerna den subgrupp där behandlingseffekten med checkpoint-inhibitorer anses mest lovande. I en nyligen publicerad icke randomiserad fas Ib

studie av PD-L1 hämmaren pembrolizumab screenades 111 patienter med metastaserad TNBC med avseende på PD-L1 expression och bland dessa hade 59 % PD-L1-positiva tumörer. Av dessa inkluderades 32 tidigare tungt behandlade kvinnor i studien (912). Toxiciteten beskrevs som acceptabel (led- och muskelsmärter, fatigue och illamående). Fem patienter hade  $\geq$  GIII-toxicitet och ett dödsfall beskrevs som behandlingsrelaterat (disseminerad intravasal koagulation). Fem av 27 evaluerbara patienter hade en objektiv respons och ytterligare 7 hade stabil sjukdom. Resultatet beskrevs som lovande och ett stort antal studier av checkpoint inhibitorer pågår och kan förväntas bli rapporterade inom en snar framtid.

## 21.6. Skelettstärkande behandling vid metastatisk sjukdom

### Sammanfattning

- Bisfosfonater, som helst ska ges intravenöst, eller denosumab subkutant, minskar de skelettrelaterade händelserna vid skelettmetastaserad bröstcancer (++++).

### Rekommendationer för skelettstärkande behandling vid MBC

- För kvinnor med skelettmetastaser rekommenderas, utöver standardbehandling (strålbehandling, ortopedisk kirurgi, endokrin behandling till receptorpositiva tumörer, cytostatikabehandling och för HER2-positiv sjukdom gängse behandling) tillägg av bisfosfonatbehandling (A) eller denosumab (B).

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

En ny möjlighet till skelettstärkande behandling vid skelettmetastaserad MBC är den humana antikroppen denosumab som binder sig till RANKL, vilket är en faktor som har betydelse för nybildning och funktion av osteoklaster. Denosumab kan på så vis förhindra osteoklastmedierad bennedbrytning. I de flesta studier är skelettrelaterade händelser (SRE) primär effektvariabel. SRE är en kombination av patologiska frakturer, strålbehandling mot skelettmetastaser, skelettkirurgi och kompression av ryggmärgen.

I en systematisk översikt har resultatet från 9 studier med 2 800 patienter med skelettmetastaserad bröstcancer ingått i jämförelser av bisfosfonatbehandling med placebo eller ingen bisfosfonat (913). Bisfosfonater minskade risken för SRE med 15 % (RR 0,85, 95 % CI 0,77–0,94). De lägsta risknivåerna uppnåddes med intravenösa behandlingar med zoledronsyra (RR 0,59), pamidronat (RR 0,77) och ibandronat (RR 0,80). I en stor randomiserad studie var zoledronat i.v. minst lika effektivt som pamidronat i.v. Enligt Cochrane-översikten har bisfosfonater jämfört med ingen skelettstärkande behandling visat minskad smärta i 6 av 11 studier, och i 2 av 5 studier förbättrad livskvalitet (913). Det finns dock inget stöd för att ge bisfosfonater till kvinnor med MBC utan skelettmetastaser.

I tre studier med 3 400 patienter med skelettmetastaserad MBC och engagemang av skelettet var denosumab mer effektivt än zoledronat för att minska risken för SRE (RR 0,78, 95 % CI 0,72–0,85). Det var ingen skillnad i överlevnad mellan denosumab och zoledronat (913). Andelen patienter med minst en SRE var 5 % lägre i absoluta tal för denosumab jämfört med zoledronat, 36 % respektive 31 % (620).

Zoledronsyra ger oftare njurpåverkan medan denosumab oftare ger hypokalcemi. Båda preparaten ger en ökad risk för osteonekros i käken. Denosumab har fördelen att ges subkutant. Tillskott av kalcium och vitamin D3 ska ges till patienter som behandlas med denosumab eller zoledronat. Behandlingen med bisfosfonat respektive denosumab ges till dess att det inte längre är meningsfullt utifrån patientens allmäntillstånd.

Företaget Amgen har maj 2016 sänt ut ett brev till prövare med anledning av att man på ett mindre antal patienter noterat rebound-effekt avseende benmineralhalten resulterande i en ökad frakturfrekvens efter avslutad denosumabbehandling hos patienter med osteoporos (var god se kapitel 18). Om dessa fynd går att bekräfta i ytterligare undersökningar så är detta givetvis ett allvarligt observandum.

### 21.6.1. Tillväxtfaktorerna erythropoetin och G-CSF/GM-CSF

#### Sammanfattning

- Erythropoetin kan försämra grundsjukdomen varför det inte bör ges till patienter där behandlingen har en kurativ intention (+++).
- Vid cytostatikabehandling av MBC bör man överväga dosreduktion i stället för G-CSF-stöd (+).

#### Rekommendationer för tillväxtfaktorerna G-CSF och erythropoetin vid adjuvant cytostatikabehandling och metastatisk sjukdom

- För kurativt syftande cytostatikabehandling är adekvat dosintensitet av betydelse. Tillägg av G-CSF bör då ges till de patienter som riskerar för låg dosintensitet (A).
- För palliativt syftande cytostatikabehandling rekommenderas i allmänhet inte G-CSF. I stället rekommenderas i allmänhet dosreduktion (B).
- Om patienten har anemi som är associerad med försämrade funktionsförmåga och livskvalitet bör man ge transfusion (A).
- I princip är det en kontraindikation att använda erythropoetin hos cancerpatienter, speciellt om man har en kurativ intention, eftersom erythropoetinreceptorer kan vara uttryckta på cancercellerna (A).

Erythropoetinbehandling har i upprepade randomiserade studier visat sig höja blodvärdet hos en del av patienterna, vilket också beskrivits vara associerat med förbättrad livskvalitet. Ingen av de prospektiva och randomiserade studierna har dock säkerställt någon överlevnadsvinst. Däremot har en metaanalys av studier av erythropoetin vid cancerassocierad anemi visat en ökad risk för dödlighet samt ökad förekomst av tromboembolism hos erythropoetinbehandlade patienter (592). I dagsläget bör man därför vara mycket försiktig med användandet av erythropoetin.



Använder man G-CSF/GM-CSF kan man ge högre cytostatikabehandlingsdoser/högre dosintensitet, men i allmänhet ger det inte någon överlevnadsvinst (209). I ett par adjuvanta bröstcancerstudier har dock G-CSF-stödd cytostatikabehandling resulterat i färre bröstcanceråterfall och förbättrad överlevnad. G-CSF ger ofta upphov till biverkningar som led och muskelvärk, trötthet, hosta, hudutslag och diarré.

### 21.6.2. Anti-emetikabehandlingar för att förhindra cytostatikainducerat illamående och kräkningar

#### Rekommendationer för antiemetika vid cytostatikabehandling

- Behandling med 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare mot akut illamående och kräkningar är standardbehandling mot cytostatikainducerat illamående (A).
- Högdos-steroidbehandling rekommenderas mot akut och fördröjt illamående och kräkningar (A). 5-HT<sub>3</sub>-blockad efter dag 1 rekommenderas inte för behandling av fördröjt illamående.
- För patienter med medel- eller högemetogen cytostatikabehandling (antracyklin-cyklofosfamidkombinationer, cisplatin) bör man använda en substans P-antagonist (A), speciellt hos yngre patienter.

Olika cytostatika är mer eller mindre emetogena och yngre individer har i allmänhet väsentligen mer problem. Moderna anti-emetika regimer medför att kurer kan genomföras med relativt ringa/inga problem hos patienterna. Basbehandling är 5-HT<sub>3</sub>-receptorblockerare mot akut illamående och kräkningar.

Steroidbehandling rekommenderas också som basbehandling (914) mot illamående och kräkningar, alltså inkluderande steroider även dagarna efter behandlingen. Viktigt att notera att 5-HT<sub>3</sub>-blockad efter dag 1 rekommenderas inte för behandling av fördröjt illamående.

För patienter med medel- eller högemetogen cytostatikabehandling (antracyklin-cyklofosfamidkombinationer (högre doser av dessa är associerade med ytterligare problem och cisplatin) bör man använda en substans P-antagonist (915) speciellt hos yngre patienter. Denna medicin är speciellt bra mot fördröjt illamående.

### 21.6.3. Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom

En central fråga är att identifiera relevanta prediktiva biologiska faktorer som ger vägledning om effekten av endokrin respektive cytostatisk behandling och nya så kallade ”targeted drugs”. På sikt är målsättningen att kunna erbjuda mer skraddarsydda behandlingar utifrån tumörernas biologiska egenskaper visavi individen: allmäntillstånd, tidigare behandlingar och tumörbörda. Som ett framgångsrikt exempel på detta kan man se utvecklingen av användandet av olika anti-HER2-blockerande mediciner.



Ett flertal läkemedel testas för närvarande mot olika tyrosinkinaser bland annat med koppling till EGF- och VEGF-receptorfamiljerna, men hittills gjorda studier har i stort varit negativa (sunitinib) (916) för förbättrad totalöverlevnad, inklusive flertalet studier med bevacizumab (910). Målsättningen är att dessa behandlingsstrategier ska vara mer selektiva och skräddarsydda utifrån tumörens egenskaper. Det vore mycket angeläget att få fram nya mediciner med hög och selektiv effekt mot basal-liknande/trippelnegativ bröstcancer, där nuvarande behandlingsstrategier ger modesta effekter.

## KAPITEL 22

# Behandling av oligometastaser

## Sammanfattning

- Metastatisk bröstcancer betraktas som en kronisk sjukdom, möjligheten till bot är mycket liten. Olika typer av palliativ behandling ges livet ut och med introduktionen av modernare läkemedel som taxaner och aromatashämmare (AI) har överlevnaden förlängts från 27 % till 44 % efter 3 års uppföljning när patienter med diagnos 1987–1993 jämfördes med patienter med diagnos 1994–2000 i olika mer eller mindre selekterade material. Detta har sannolikt ytterligare förbättrats efter introduktionen av nya målstyrda behandlingar, speciellt anti-HER2 mediciner.
- Retrospektiva data har dock visat att det finns en liten grupp på cirka
- 1–3 % som efter behandling som lett till en röntgenologisk komplett remission varit fortsatt fria från återfall under långa uppföljningstider på 10–20 år (+).
- Dessa patienter hade ofta en mycket begränsad grupp med enstaka eller få detekterbara metastaser i vanligtvis ett organ, så kallade oligometastaser (+).
- Riktlinjer för handläggning saknas. Initialt var kirurgi den dominerande behandlingen men under senare år har nya metoder fått ökad uppmärksamhet, framför allt stereotaktisk strålbehandling (+). Eftersom metoden inte är invasiv är den tillgänglig för en större grupp patienter och den har varit väl tolererad med mycket få allvarliga biverkningar. Med undantag av behandling av CNS-metastaser saknas randomiserade jämförelser mellan metoderna liksom det eventuella tilläggsvärdet av systemisk behandling.
- Retrospektiva data tyder på att en del av dessa patienter kan få en mycket lång överlevnad eller till och med botas med en mer aggressiv behandling. Evidens saknas dock och randomiserade studier efterfrågas (+).

### Rekommendationer

- Evidensläget för lokalbehandling av lever-, lung- och skelettmetastaser (kirurgi, radiofrekvensbehandling samt stereotaktisk strålbehandling) är mycket lågt; randomiserade studier saknas (D).
- Om lokalbehandling tillför något utöver systemisk behandling är oklart.
- Rapporterad toxicitet för stereotaktisk strålbehandling är mindre än för kirurgi trots att patienterna i dessa studier både är äldre och kan ha fler metastaser, men direkta jämförelser saknas (C).
- Undersökningar som talar för en positiv effekt grundar sig på jämförelser mellan hårt selekterade patientpopulationer med gott allmäntillstånd och liten sjukdomsburda, och patienter med dåligt allmäntillstånd, hög ålder eller mer omfattande sjukdom. Detta gäller framför allt kirurgisk intervention (D).
- Vid solitära CNS-metastaser finns data från randomiserade studier som visar bättre resultat om man gett både radikal kirurgi och strålbehandling (hela hjärnan eller stereotaktisk strålbehandling med eller utan boost). Jämförelsen är gjord med en typ av behandling (kirurgi eller strålbehandling) (C).

## 22.1. Tidigare resultat av behandling av metastaserad bröstcancer med långtidsuppföljning

Vid disseminerad sjukdom saknas oftast långtidsuppföljning eftersom majoriteten av kliniska prövningar avslutar denna efter ett par år. Detta gör att data angående patienter med eventuellt botbar metastatisk bröstcancer (MBC) är osäkra och varierar i olika studier mellan 1 och 10 % (917). MD Anderson Cancer Center har dock publicerat resultat från större konsekutiva grupper med långtidsuppföljning. Man har rapporterat att behandling av 1 581 patienter med MBC-diagnos 1973–82 med en kombination av antracyclin och alkylerare resulterade i en komplett remission (CR) hos 263 (16,6 %). Efter en uppföljningstid på 15,9 år var 26 patienter (1,5 %) fortsatt sjukdomsfria (298). Dessa patienter hade inte fått adjuvant cytostatikabehandling vilket gör att de sannolikt hade en mindre resistent sjukdom. Detta får ställas mot att i dag diagnostiserar återfall i ett tidigare skede och att det finns ett större antal effektiva bröstcancerbehandlingar där stort hopp ställs till de så kallade målstyrda behandlingarna.

Eftersom oligometastaser är sällsynt är inklusionstiden i publicerade studier mycket lång (ofta decennier) och innehåller patienter med olika typer av cancersjukdomar. Ibland studeras patienter med isolerade metastaser vid diagnos, ibland vid ett senare återfall eller en kombination av dessa. Med undantag av isolerade CNS-metastaser saknas data från randomiserade studier.

### 22.1.1. Lokalbehandling vid disseminerad sjukdom vid diagnos

Om primärtumören ska avlägsnas kirurgiskt är omdebatterat. Det som talat för detta har varit följande:

- Källan för fortsatt spridning av sjukdomen reduceras.
- Detta kan leda till högre effekt av antitumoral behandling (färre cirkulerande tumörceller, mindre risk för resistensutveckling, avlägsnande av nekrotiska områden som inte är känsliga för behandling) ([128](#), [918-920](#)).
- Återställande av immunokompetens då primärtumören kan frisätta immunosuppressiva faktorer. Argument emot detta har varit en möjlig negativ effekt av tillväxtfaktorer som frisätts i samband med sårhäkning samt immunosuppression på grund av kirurgi och sövning ([921](#), [922](#)).

Sammanfattningsvis har retrospektiva kliniska studier visat att de patienter där man inte når radikalitet har en likvärdig prognos som patienter som inte opererats. Man fann också en klar selektion där patienter som genomgick kirurgi var yngre, hade små tumörer, enstaka metastaser och avsaknad av visceral spridning.

## 22.2. Kirurgi vid solitära lung- och levermetastaser

### 22.2.1. Lungmetastaser

Lungmetastaser är relativt vanligt och man kan med systemisk behandling nå en god palliation under längre tider. Effekten av kirurgi av lungmetastaser har inte konfirmerats i kontrollerade studier. Data finns framför allt från små retrospektiva studier där data samlats in under långa tidsperioder. En större studie där kirurgi genomfördes på 467 bröstcancerpatienter visade att radikal kirurgi var möjlig för 84 % av patienterna. Medianöverlevnaden var 37 månader och överlevnaden efter 5 respektive 10 år var 38 % och 22 % ([923](#)). Faktorer som var korrelerade till en bättre överlevnad var längre sjukdomsfritt intervall, mindre, solitära och ER-positiva metastaser samt radikal kirurgi. Det går därför inte att utesluta att det rör sig om patienter med mer gynnsam prognos och att kirurgin haft marginell betydelse. Jämförelser med patienter som inte genomgick kirurgi är inte relevant, på grund av selektion av yngre patienter med bättre allmäntillstånd och begränsad sjukdom.

Värdet av kirurgi kan framför allt vara att få korrekt diagnos; i olika serier har man visat att 7–66 % av de undersökta lungförändringarna inte var bröstcancermetastaser. Vid konstaterad bröstcancer kan man även få uppgifter om bröstcancermarkörer som steroidreceptorer och HER2. Detta kan man även få vid biopsi och trots att kirurgi i dag kan genomföras med lägre grad av komplikationer är långt ifrån alla bröstcancerpatienter lämpliga för detta.

### 22.2.2. Levermetastaser

Isolerade metastaser i levern är mycket ovanligt och drabbar cirka 5 % av alla bröstcancerpatienter med återfall ([924](#)). Bröstcancerpatienter med levermetastasdiagnos har en dålig prognos, men med moderna palliativa systemiska behandlingar har dock överlevnaden förbättrats. En nationell genomgång av patienter med levermetastasdiagnos från 2003 till 2007 i Nederländerna har visat en 5-årsöverlevnad på 21 % och en medianöverlevnad på 24 månader ([838](#)). Standardbehandlingen är systemisk behandling: cytostatikabehandling eller endokrin

behandling tillsammans med anti-HER2-styrd behandling för patienter med HER2-positiv sjukdom (812). Vid begränsad sjukdom kan man överväga lokal behandling (kirurgi, radiofrekvensbehandling och stereotaktisk strålbehandling).

Kirurgisk behandling av levermetastaser hos patienter med bröstcancer har varit sällsynt jämfört med andra sjukdomar som kolorektal cancer och neuroendokrina tumörer. Att ingreppet har varit ovanligt vid bröstcancer beror på att sjukdomen vanligtvis har manifesterat sig även i andra organ (även vid negativ utredning), och att det i dag finns ett stort antal potentiellt effektiva systemiska behandlingar (812).

Resultaten från tidigare studier har varit heterogena. Randomiserade studier saknas och tillgängliga data kommer från registerstudier som ofta utgår från en institution och därmed är evidensvärdet svagt. Man har antingen studerat alla patienter som genomgått leverresektion på grund av misstanke om levermetastas, eller utgått från patologirapporter där patienter med histologiskt verifierade bröstcancermetastaser studerats. Studierna är små, och eftersom ingreppet varit ovanligt har inklusionstiden varit lång (10–20 år) med endast 1–4 opererade patienter per center. Det finns i dag fyra publikationer som systematiskt gått igenom tidigare studier (174, 925–927) varav en inkluderade både bröstcancer och annan cancer som grundsjukdom (174). Totalt finns 14 studier publicerade sedan år 2000 och i dessa har 14–85 patienter inkluderats (927).

I de tio studier som rapporterar postoperativa komplikationer förekom detta hos 0–44 % av patienterna, inkluderande blödning, gallvägsstenos, gallläckage, infektioner som ledde till förnyad kirurgi inklusive stomi alternativt behov av endoskopisk retrograd colangiopankreatografi (ERCP) och inläggning av stent (927). Dödlighet rapporteras för 0–6 % av patienterna. Man rapporterar en 5-årsöverlevnad på 21–80 % (925), 21–61 % (926, 927) och 20–60 % (174). De starkaste faktorerna för god effekt av behandlingen har varit begränsad sjukdom (endast levermetastaser vs annan fjärrmetastaser och en metastas vs flera) samt ER-positivitet i primärtumören.

Tilläggsvärdet av kirurgi till modern systemisk behandling är oklar. I de publicerade studierna jämför man effekten, progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS), med historiska kontroller alternativt patienter på den egna institutionen som diagnostiserats med levermetastaser men som endast fick konventionell systemisk behandling (174, 925–927). Jämförelserna saknar relevans då de som genomgick kirurgi var yngre, i ett bättre allmäntillstånd och hade en mer begränsad sjukdom. Jämförelsen med historiska kontroller är också bristfällig då dessa patienter sällan haft tillgång till moderna systemiska behandlingar. Andra svagheter är att det framgår att en del patienter som genomgått kirurgi har fått systemisk behandling både preoperativt (i syfte att minska tumörbördan) och postoperativt utan att detta redovisas på ett tydligt sätt.

### 22.2.3. Skelettmetastaser

Data grundar sig på retrospektiva studier. Den vanligaste indikationen för kirurgi av skelettmetastaser är stabiliserande kirurgi profylaktiskt eller efter manifest fraktur genom en metastas. Den i särklass vanligaste operationen är femurkirurgi (50 % av all kirurgi vid skelettmetastaser). En annan är avlastande kirurgi i ryggraden på grund av medullarpåverkan. Utvidgad kirurgi vid solitära metastaser har varit korrelerade med en ökad lokal kontroll. Patienter med sternala metastaser har i små retrospektiva studier haft lång överlevnad efter kirurgi. Kirurgi i ryggraden har utförts i avlastande syfte vid neurologiska symtom (928).

## 22.3. Stereotaktisk strålbehandling

Detta avsnitt inkluderar behandlingar som omnämns som stereotaktisk strålbehandling, stereotaktisk radiokirurgi inklusive så kallad gammakniv. CNS-metastaser är bäst studerat. I övrigt har de flesta publicerade studier av stereotaktisk behandling av patienter med metastaserande bröstcancer undersökt effekten på lungmetastaser medan effekten på levermetastaser är begränsad. Initialt gavs behandlingen med en fraktion, senare har man använt hypofraktionerad strålbehandling (vanligen 2–3 doser). Hypotesen var att användning av ett fåtal behandlingar med mycket höga doser skulle kunna leda till en förbättrad lokal kontroll. Randomiserade studier saknas varför evidensen för stereotaktisk strålbehandling vid metastaserande bröstcancer är begränsad till retrospektiva uppföljningar av ett fåtal patienter, enstaka prospektiva fas 1-studier samt pilotstudier.

Data om effekten på levermetastaser är begränsad. I en multicenterstudie med 153 patienter hade ett fåtal BC. Totalt rapporterades biverkningar hos 63 (41 %) av patienterna. Vanligast var trötthet och illamående (grad 1) (36 %); grad 2- och 3-toxicitet rapporterades i 2 respektive 3 %. Inga grad 4- eller 5-biverkningar registrerades. Endast grad 1- och 2-toxicitet registrerades för de få patienterna med BC (929). Den lokala tumörkontrollen av levermetastaser efter relativt kort uppföljningstid (1–3 år) är hög i dessa studier. Jämfört med konventionell strålbehandling eller leverkirurgi bedöms toxiciteten som betydligt lägre.

I studier som undersökt stereotaktisk strålbehandling av lungmetastaser ingår ett flertal tumörsjukdomar inklusive primär icke småcellig lungcancer (NSCLC) vilket gör det omöjligt att uttala sig om effekten för bröstcancerpatienter. Effekten i studier där patienter med olika grundsjukdom har redovisats i ett flertal retrospektiva och prospektiva fas 1-studier som sammanställts i en översiktsartikel (930). I sex studier användes behandling med en fraktion och i 13 användes hypofraktionerad behandling. Patienterna hade vanligen 1–2 metastaser men enstaka studier inkluderade även patienter med upp till 5 metastaser. Estimerad lokal kontroll efter 2 år rapporterades för 67–100 %. Biverkningarna är få med huvudsakligen grad 1–2-toxicitet och endast 1,5–2 % grad 3-toxicitet (pericardvätska och pneumonit). Endast 1 patient avled på grund av behandlingen (patient med primär lungcancer). Större tumörvolym har varit korrelerad till sämre effekt och ökad risk för biverkningar (931).

I en prospektiv pilotstudie undersöktes effekten av stereotaktisk strålbehandling för patienter med metastaserande bröstcancer med 1–5 metastaser. Totalt inkluderades 51 patienter, och man beskriver en kurativ intention för 40 patienter och som en del i en palliativ behandling för 11 patienter. Strålbehandling gavs mot de olika tumörlokaler i lunga, lever, bäcken och skelett (931). Levermetastaser behandlades kurativt hos 14 patienter (33 lesioner) och palliativt hos 8 patienter (16 lesioner). Behandlingen gavs med varierande fraktioneringsregimer beroende på närheten till riskorgan, vanligen 10 Gy x 5 fraktioner. Den planerade dosen ordinerades till 100 %. Planning target volume (PTV) täcktes av 80 % isodosen. Resultaten visar en lokal kontroll på 89 %, en 4 års progressionsfri överlevnad på 38 % och en total överlevnad på 59 %.

Ingen av de 17 skelettmetastaserna recidiverade jämfört med 10/68 (14,7 %) metastaser från andra organ. Tre av 33 levermetastaser progredierade inom det strålade området efter 8–18 månader. Här redovisas systemisk behandling vilket 32 av patienterna fick, endokrin behandling (n = 13), cytostatikabehandling (n = 10) eller båda (n = 9). Faktorer som korrelerade till bättre prognos var singelmetastas, liten tumörvolym, skelettmetastas och god effekt av systemisk behandling given före den stereotaktiska strålbehandlingen.

## 22.4. Radiofrekvensbehandling

Radiofrekvensbehandling (RF) kan vara ett alternativ till kirurgisk behandling av mindre levermetastaser. Inga prospektiva eller randomiserade studier finns publicerade. Totalt 8 mindre studier med 12–164 patienter ingår i en systematisk genomgång. Respons- och överlevnadsdata finns bara i 5 studier, 5-årsöverlevnad bara i 2 studier. Med kännedom om dessa brister kunde man påvisa respons hos 63–97 % av patienterna, en medianöverlevnad på 10,9–60 månader och en 5-årsöverlevnad på 27–30 % ([932](#)).

De vanligaste komplikationerna är relaterade till applikationen av elektroden: blödning, abscess, skador på gallvägar och tarm. Utöver detta rapporteras allvarliga komplikationer som större blödningar i buken, tarmläckage eller perforation och leverabscess. Mindre allvarliga komplikationer rapporteras hos mindre än 5 % av patienterna och svårare hos 2,2 % ([932](#)). För att minimera biverkningarna rekommenderas behandlingen endast på lesioner som är 2,5 cm eller mindre.

## 22.5. CNS-metastaser

Patienter som utvecklar CNS-metastaser har en generellt sett dålig prognos. Allmänna prognostiska faktorer som varit korrelerade med en längre överlevnad är ett relativt gott allmäntillstånd, yngre patienter (< 65 år) och inga tidigare diagnostiserade metastaser i CNS eller övriga organ. Randomiserade studier finns publicerade, men i dessa har patienter med olika tumörsjukdomar inkluderats varför bevisläget för bröstcancerpatienter är lågt och grundar sig på retrospektiva data.

Traditionell strålbehandling av hjärnan har kortvarig effekt med återfall efter 3–5 månader ([933](#), [934](#)). Fyra retrospektiva studier med totalt 599 bröstcancerpatienter visade en hög lokal kontroll på 90–94 % ([935-938](#)) och en medianöverlevnad på 10–16 månader ([936](#), [938](#)) efter stereotaktisk behandling. Man har visat en varierande överlevnad beroende på bröstcancersubgrupp: trippelnegativ; Luminal A; HER2+/HR-; respektive HER2+/HR+ hade en medianöverlevnad på 7,3; 10; 17,9 respektive 22,9 månader ([939](#)).

Ett flertal randomiserade studier finns publicerade av olika behandlingar för CNS-metastaser (strålbehandling av CNS, kirurgi, stereotaktisk strålbehandling och ”best supportive care” inkluderande steroider) ([940](#)). Dessa studier har dock inkluderat heterogena patientpopulationer (olika typer av grundsjukdom respektive patienter med metastasering även till andra organ). Medianöverlevnaden var längst för bröstcancerpatienter (13,8 månader) och kortast för patienter med småcellig lungcancer (4,9 månader).

Evidensbaserade riktlinjer för lokalbehandling av CNS-metastaser publicerades 2012 av American Association for Radiation Oncology 2012. Data saknas om det eventuella värdet av ytterligare systemisk behandling under uppföljningen. Evidens för behandling av oligometastaser finns i följande fall:

- Isolerad CNS-metastas > 3–4 cm.
  - Kirurgi (om möjligt radikal) och strålbehandling mot CNS.
- Isolerad CNS-metastas < 3–4 cm.
  - Stereotaktisk strålbehandling.
  - Stereotaktisk strålbehandling och strålbehandling mot CNS.
  - Kirurgi följt av strålbehandling mot CNS.



- Inoperabel isolerad CNS-metastas < 3–4 cm.
  - Stereotaktisk strålbehandling eller strålbehandling mot CNS.

Vid mindre metastaser har kirurgi följt av stereotaktisk strålbehandling alternativt boost mot tumörområdet visat lovande resultat i retrospektiva serier. Vid större (> 3–4 cm) inoperabla isolerade CNS-metastaser kan man överväga strålbehandling mot hjärnan. Speciellt vid enstaka CNS-metastas(er) av HER2-positiv sjukdom är det viktigt att ge stereotaktisk strålbehandling/ eller kirurgi *och inte ge strålbehandling mot hela CNS*, eftersom dessa patienter numera, utnyttjande moderna anti-HER2-behandlingar, kan få långa överlevnadsperioder enligt vad som beskrivs under systembehandling av HER2-positiv sjukdom.

## KAPITEL 23

# Omvårdnad och rehabilitering

### 23.1. Psykosociala aspekter vid bröstcancer

Att få diagnosen bröstcancer innebär, förutom de fysiska ingreppen i samband med behandling, även praktiska, känslomässiga och sociala utmaningar. Dessa innefattar den existentiella oron som de flesta med en livshotande sjukdom ställs inför, smärta och obehag i samband med behandlingen och förändrad kroppsuppfattning som ett resultat av behandlingen.

De flesta studier inom området visar att den största andelen patienter på sikt anpassar sig till sjukdomen, även om oro och ångest i samband med diagnosen är relativt vanligt. Patienternas psykosociala behov är stora och uppmärksammas ofta inte av sjukvården. Framför allt gäller detta behovet av information om sjukdom och behandling.

Ett flertal studier har visat att känslomässigt och socialt stöd upplevs vara den mest betydelsefulla hjälpen när man drabbas av en cancerdiagnos. Den process människan genomgår efter avslutad behandling utmärks bland annat av rädsla för återfall och eventuellt av fysiska begränsningar relaterat till sjukdomen eller behandlingen. Oro, depression, separationsångest, förändringar i det sociala nätverket och känsla av isolering kan också vara en del i processen. Patienten och de närstående ska dessutom finna ett sätt att återgå till ett normalt liv, utan det stöd man tidigare haft av sjukvården, vilket kan vara en utmaning visar ett flertal studier.

Cancerrehabilitering är aktuell under hela processen från misstanke om sjukdom och framåt. Behovet bör bedömas regelbundet. Närstående och patienter behöver upprepad information om vilka insatser som kan erbjudas. Se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/rehabilitering/varldprogram/>.

### 23.2. Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (patientlagen 2014:821) (941). Där anges till exempel att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

### 23.3. Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763) (942).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

## 23.4. Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) (943) och i de patientcenterade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>.

## 23.5. Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

## 23.6. Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. [Se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.](#)

### 23.6.1. Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds.

I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården enligt Hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap 7 § (944) har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.



### 23.6.2. Grundläggande och specialiserad cancerrehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

## KAPITEL 24

# Egenvård

### Rekommendationer

Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.

### 24.1. Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

### 24.2. Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp ([901](#), [945-950](#)). Patienterna kan också ringa den nationella sluta rökalinjen 020-84 00 00 (<http://slutarokalinjen.org/>).

### 24.3. Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel ([951](#), [952](#)).

### 24.4. Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar ([953-955](#)).

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 ([www.alkohollinjen.se](http://www.alkohollinjen.se)).

### 24.5. Hudvård vid strålbehandling

Skötsel av huden för att förebygga och lindra hudreaktioner i behandlingsområdet vid strålbehandling mot bröstcancer. Hygien; tvätta huden med mild parfymfri tvål och ljummet vatten för att bevara hudbarriären. Skydda huden i behandlingsområdet genom att använda kläder i bomullsmaterial närmast huden, undvik deodorant samt använd vattenbaserade lanolinfria produkter för återfuktning av huden (++). En mild steroidsalva kan användas för att mildra utvecklingen av strålreaktion i behandlingsområdet (+) samt lindra klåda och irritation (++)



## 24.6. Fysisk aktivitet

För att lindra symtom och biverkningar kan personer rekommenderas fysisk aktivitet.

Det finns ett *starkt vetenskapligt underlag* (evidensstyrka +++) för att fysisk aktivitet, både aerob och muskelstärkande, minskar fatigue (sjukdomsrelaterad trötthet) samt förbättrar fysisk funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet ([956-963](#)).

Aerob fysisk aktivitet har även positiv effekt på konditionen hos vuxna patienter med cancer. Måttlig till hög intensitet tre dagar per vecka leder till signifikanta förbättringar i kondition ([964](#)).

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +++)

Personer med cancersjukdom kan även rekommenderas muskelstärkande fysisk aktivitet för att bibehålla/öka muskelstyrka, både under och efter behandling. *Måttligt starkt vetenskapligt underlag* (evidensstyrka +++).

Den allmänna rekommendationen för fysisk aktivitet kan tillämpas för patienter med bröstcancer se kapitlet ”Fysisk aktivitet vid Cancer” i FYSS 2017, [www.fyss.se](http://www.fyss.se).

## KAPITEL 25

# Palliativ vård och insatser

## Evidens och rekommendationer

- Specialister i palliativ medicin bör inkluderas i ett multidisciplinärt team i vården av bröstcancerpatienter och deras närstående. **Evidensnivå I**
- Specialister i palliativ vård kan stödja svårt sjuka patienter och deras närstående genom att förbättra symtomkontroll, minska ångest och skapa förutsättningar för vård där patienten och de närstående önskar. **Evidensnivå I**
- Specialister i palliativ medicin bör inkluderas i ett multidisciplinärt team i vården av bröstcancerpatienter för att förbättra symtomkontroll, ge stöd till patienter och deras närstående, vid behov koordinera vården av bröstcancerpatienter mellan olika vårdgivare, samt tydliggöra målet med vården. Bröstcancerpatienter och närstående med komplexa behov bör, i alla stadier av sjukdomen, erbjudas remiss till ett specialiserat psykosocialt team. **Rekommendationsgrad A.**

Läs mer i det nationella vårdprogrammet för palliativ vård:

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-vard/palliativ-vard/>.

## 25.1. Om kontaktsjuksköterskor i den palliativa bröstcancervården

För att kunna erbjuda ett adekvat och optimalt omhändertagande av patienter med spridd bröstcancer är det mycket viktigt med personlig kontinuitet i vården och ett professionellt stöd vid överföring av patienter mellan olika vårdformer. Vissa faser är speciellt känsliga för patienten, till exempel pågående utredning vid misstänkt återfall i bröstcancer, pågående palliativ endokrin behandling respektive palliativ cytostatikabehandling och överföring till palliativt konsultteam eller hospis, efter eller i anslutning till den så kallade brytpunkten.

Patienter med bröstcancer är en utsatt kategori, och för att på bästa sätt tillgodose deras behov är det viktigt med en väl utbyggd kontaktsjuksköterskefunktion i enlighet med Socialstyrelsens krav tillsammans med adekvat tillgång till läkare med specialistkompetens inom bröstcancer för patienter i palliativ fas.

För mer detaljerad genomgång av denna frågeställning, se Nationellt vårdprogram för palliativ vård: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/varprogram/>

## KAPITEL 26

# Uppföljning

**Sammanfattning och rekommendationer**

- Man har inte kunnat påvisa någon skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad mellan intensivuppföljning och konventionell uppföljning (++).
- Det finns data som visar att uppföljningen kan göras av olika professionella utövare och på olika sätt (++).
- Patienter med bröstcancer ska erbjudas en strukturerad årlig uppföljning inklusive bröstradiologi i minst 5 år (nivå 4).
- Omhändertagandet ska inkludera uppföljning och hantering av biverkningar efter genomförda och pågående behandlingar (A).
- Kontroller efter bröstcancerdiagnosen bör syfta till att upptäcka botbara lokoregionala återfall. Uppföljningen av bröstcancerpatienter kan organiseras på många olika sätt och varierar i landet. Patienter med tidigare bröstcancer bör erbjudas återbesök vid symtom som inger misstanke om återfall eller biverkan av given behandling (A).
- Uppföljningen bör individualiseras och bygga på att patienten själv görs delaktig i beslut om hur uppföljningen ska ske utifrån aktuell evidens, individens risksituation och individuella önskemål och lokala förutsättningar.

## 26.1. Planering

Efter den primära behandlingen av bröstcancer brukar vanligen någon form av organiserad uppföljning av den behandlade kvinnan ta vid. Det finns dock inga starka evidensbaserade data för uppföljningens utformning och omfattning. Trots organiserad uppföljning är en kvalificerad majoritet avhändelserna efter behandling intervallhändelser (965). Generellt är antalet intervallhändelser beroende av risken för återfall och antalet kontroller per tidsenhet.

## 26.2. Konventionell uppföljning

En Cochrane-analys redovisar femton olika internationella expertgruppers slutsatser mellan 1997 och 2004 samt ASCO guidelines gällande uppföljning av patienter behandlade för bröstcancer. Här finns uppgifter om kliniska och mammografiska kontrollintervall och duration reglerade. ASCO guidelines har därutöver uppdaterat sina guidelines 2013 (966). ESMO har liknande rekommendationer uppdaterade 2015 (333).



## 26.3. Intensivuppföljning

Det finns två randomiserade studier (967, 968) som jämfört konventionell uppföljning med mer intensiv uppföljning omfattande regelbundna laboratorieprover, skelettskintigrafi, lungröntgen och ultraljud av levern. En uppdaterad metaanalys (969) av dessa två studier, med sammanlagt 2 563 kvinnor och med mer än 10 års uppföljning, visade ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad.

Cochrane-analysen från 2000 (969) har uppdaterats senast maj 2016 (970). Författarna påpekar att sedan 2000 har endast en ny studie publicerats, och de flesta studierna utfördes närmare 20 år sedan. Kvarstår att regelbunden uppföljning är lika effektiva som intensivuppföljning.

### 26.3.1. Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare

I en studie randomiserades 296 behandlade kvinnor i remission (971) till uppföljning hos en sjukhusspecialist eller allmänläkare vilken hade fått en kort skriftlig utbildning om hur uppföljningen skulle genomföras. Studien drevs under 1,5 år. Resultatmåttan var livskvalitet, antalet registrerade återfall och hur lång tid det tog innan diagnosen ställdes. Av återfallen var 70 % intervallhändelser, men några statistiskt signifikanta skillnader framkom inte. I en senare uppföljning av samma material (972) visade en fördjupad enkät om livskvalitet att patienterna genomgående var mer nöjda med den uppföljning som gjorts av allmänläkare. En utökad studie med samma design och frågeställning omfattande 968 patienter har nyligen publicerats (973). Några skillnader i antalet återfall eller livskvalitet kunde man dock inte registrera. Studierna genomfördes i Storbritannien (972) respektive Kanada (973) och avspeglar respektive länders sjukvårdssystem speciellt gällande primärvård.

### 26.3.2. Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall

Vid en sammanslagen bröstklirik randomiserades 211 bröstcancerbehandlade kvinnor till standarduppföljning alternativt läkarkontroll enbart i samband med mammografikontroller (971, 972), (973). Samtliga kvinnor hade möjlighet att snabbt komma i kontakt med bröstkliniken via telefon. De kvinnor som accepterade randomisering hade ofta en flera år lång uppföljning bakom sig och deras bröstcancer var generellt av lågriskkaraktär. De kvinnor som hade färre läkarkontakter besökte inte sin allmänläkare i någon större utsträckning, och de var också nöjda med det reducerade antalet läkarbesök. Två tredjedelar av patienterna i båda grupperna ansåg att antalet läkarbesök kunde reduceras ytterligare.

### 26.3.3. Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsjuksköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare

Av de kvinnor som behandlats för bröstcancer i stadium 1 och 2 randomiserades 264 till standardläkaruppföljning respektive behovsstyrd kontakt med bröstsjuksköterska (974). Mammografikontrollerna var lika i grupperna. Resultatmåttan var livskvalitet, antalet kontakter med sjukvården, antalet diagnostiska åtgärder och tiden till återfall och död. I den behovsstyrda gruppen halverades antalet sjukhuskontakter medan antalet telefonsamtal tredubblades. I övrigt fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. I en uppföljande kvalitativ studie av den experimentella armen framkom att trygghet, tillgänglighet, information och utbildning i egenvård var det som patienterna främst efterfrågade (975). Studierna har alla låg styrka vad avser

frågan om skillnader i överlevnad, men data är ändå intressanta och ansluter till data i två stora italienska studier ([967](#), [968](#)).

En liknande randomiserad studie från 2009 visade likvärdiga data, avseende patienttillfredsställelse, livskvalitet och tid till upptäckt av återfall för traditionella sexmånaders kontroller jämfört med uppföljning på patientens begäran. Totalt 30 %, främst äldre, tackade nej till studien. Av de patienter som fick uppföljning på begäran ville 95 % fortsätta med detta även efter att studien avslutats. Detta talar för att patienten själv i de flesta fall kan ta dessa beslut men det är viktigt med god information och tillgänglighet när patienten behöver uppsöka bröstcancervården. Att 30 % avböjde studien kan indikera att de föredrog traditionell uppföljning och inte ville ha uppföljning på eget initiativ ([976](#)).

#### 26.3.4. Telefonuppföljning av sjuksköterska jämfört med standarduppföljning på sjukhus

I en studie randomiserades 374 kvinnor till traditionell sjukhusuppföljning hos läkare med telefonuppföljning av specialistsjuksköterska. Resultatet visade att uppföljningssätten var jämförbara. Kvinnorna i telefonuppföljningen var inte mera oroliga och var lika nöjda. Det fanns fördelar i telefongruppen avseende bemötande kring patienternas behov. Det fanns ingen signifikant skillnad i tid till läkarbesök eller i antal kliniska undersökningar, och ingen signifikant skillnad i upptäckt av återfall ([977](#), [978](#)).

### 26.4. Kontralateral bröstcancer

För kvinnor med kontralateral bröstcancer är riskökningen 3–6 gånger högre än hos normalpopulationen, och i absoluta tal cirka 0,5–1,0 procent per år ([979](#)). I en sammanställning av mammografins nytta i uppföljningen av bröstcancerpatienter, fann man i två av nio observationsstudier att den kontralaterala canceren hade ett lägre stadium än den ipsilaterala canceren ([751](#)). Regelbunden mammografi skulle sålunda kunna leda till tidig upptäckt och bättre chans till bot av kontralateral bröstcancer.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 rekommenderas strukturerad årlig uppföljning med bröstradiologi i minst 5 år (nivå 4). Hos kvinnor med bröstcancer som avslutat kurativt syftande primär behandling leder strukturerad regelbunden uppföljning med bröstradiologi jämfört med avsaknad av bröstradiologi till ökad möjlighet (25 procent absolut skillnad) att upptäcka asymtomatiska lokoregionala återfall liksom kontralateral bröstcancer.

Effekten på överlevnad av tidigare upptäckt av lokalrecidiv är svår att uppskatta men borde likna effekten på överlevnad av allmän mammografiscreening, det vill säga 20 procent dödlighetsminskning ([4](#)).

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröstcancersjukvård 2014,

<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>

## 26.5. Riktlinjer

Regelbundna kontroller med täta intervaller har inte kunnat bevisats öka överlevnaden i bröstcancer. Uppföljning efter bröstcancerbehandling fyller däremot andra patientbehov. Vården bör beakta ett bredare perspektiv för att optimera långsiktigt välbefinnande för långtidsöverlevande. Det framkommer i studier att uppföljningen kan individualiseras och bygga på att patienten själv görs delaktig i beslut om hur uppföljningen ska ske utifrån aktuell evidens och risksituation ([980](#)).

En viktig aspekt under och efter cancerbehandlingen är återgång till arbete. Många patienter upplever återgång i arbete som en del av normalisering och som en symbol för ett friskt liv ([981-983](#)).

Patienternas följsamhet till de endokrina behandlingarna utgör en viktig uppgift i uppföljningssituationen. En etablerad kontakt mellan patienten och vårdgivaren underlättar för patienten i behandlingssituationen. En översiktsartikel beskriver att tillgänglighet, patienttillfredsställelse, biverkanshantering, patientutbildning samt kommunikation mellan patient och vårdgivare är viktiga för följsamheten samt att hindrande faktorer är missade eller försenade besök och upplevt dåligt bemötande ([984](#)).

Studier har visat att patienterna har god acceptans till andra uppföljningsformer än läkarbesök. Uppföljning via sjuksköterska, läkare, fysiska besök eller telefonuppföljning möjliggör fokus på individuell uppföljning och ett optimalt utnyttjande av sjukvårdens resurser.

Rutinmässiga blodprover eller radiologiska undersökningar av patienter utan symtom är inte motiverade ([970](#)). En kvalitetsaspekt som betonas av patienter och patientföreträdare är möjligheten för patienter att ta direktkontakt med enheten vid nytillkomna symtom samt snabba utredningar om det finns misstanke om återfall. [Se kapitel 21](#) om behandling av metastaserad sjukdom och [kapitel 22](#) om behandling av oligometastaser.

En nyligen publicerad studie visar att det finns indikation för ökad individualisering även när det gäller uppföljningens längd. Studien visar att kvinnor med tumör som är ER-positiv, lymfkörtelpositiv och > 20 mm hade stor risk för fjärrmetastasering efter 5–10 år ([985](#)).

Uppföljningen av bröstcancerpatienter kan organiseras på många olika sätt och varierar i landet. Förutom tidig diagnos av lokala återfall och kontralateral bröstcancer, bör fokus skifta till biverkansuppföljning efter genomförda cancerbehandlingar, återgång till arbete, livsstilsfrågor och följsamhet till endokrin behandling.

Patienter som ingår i studier ska följas enligt studieprotokoll. För patienter som behandlas enligt nya rutiner eller med nya läkemedel kan ibland krävas tätare kontroller och längre uppföljning. En organiserad uppföljning inom bröstcancerverksamheten möjliggör införande av nya riktlinjer på individnivå under pågående uppföljningsperiod. Vid uppföljning utanför en bröstcancerspecifik verksamhet kan det behövas rutiner för kunskapsspridning till dessa vårdgivare.

En organiserad uppföljning underlättar ifyllande av kvalitetsregister vid 5 års uppföljning.



## 26.6. Omvårdnad och rehabilitering

Risken för fysiska och psykologiska sen-effekter efter avslutad behandling beror på flera faktorer såsom;

- a) typ av behandling
- b) behandlingens längd och dos
- c) typ av cytostatika
- d) typ av endokrinbehandling
- e) tillägg av zoledronsyra
- f) patientens ålder.

Kvinnor med bröstcancer är ofta långtidsöverlevare vilket innebär att ett fokus på bibehållen livskvalitet är ett viktigt mål för omvårdnad samt ett fokus på vårdplanen (survivorship care plan). En hälsosam livsstil bör vara fokus för att minska risken för återfall, annan cancersjukdom och andra samsjukligheter som till exempel övervikt för att förbättra diagnosen och minska dödlighet (+++) ([986-990](#)).

Kontaktsjuksköterska bör:

- Bedöma informationsbehoven patienten har i förhållande till den genomgånga behandlingen, biverkningar, livsstil och informera om tillgängliga stödfunktioner, inkluderat psykosocialt stöd vid behov.
- Remittera patienten för att möta dess behov (++)

Övervikt:

- Tillhandahålla stöd till patienter för att behålla en hälsosam vikt.
- Stöd till eller remittera patienter som behöver minska i vikt, öka fysisk aktivitet för att behålla en hälsosam vikt (+++).

Kost:

- Stödja patienten till att äta en balanserad kost innehållande grönsaker, frukt, fullkorn, fleromättat fett och balanserad alkoholkonsumtion (++)

Fysisk aktivitet:

- [Se avsnitt 24.6 Fysisk aktivitet \(991\)](#).

## KAPITEL 27

# Underlag för nivåstrukturering

## Sammanfattning

- Patienter bör handläggas på enheter som har ett tillräckligt befolkningsunderlag för att medge handläggning inom ramen för multidisciplinära konferenser genom regional nivåstrukturering.
- Handläggningen av specifika undergrupper av bröstcancer bör diskuteras för nominering till nationell nivåstrukturering. Det gäller ärftlig bröstcancer, begränsade lokoregionala återfall med kurativ behandlingsmålsättning, icke-operabel primär bröstcancer, graviditetsnära bröstcancer, inflammatorisk bröstcancer, bröstcancer hos män, undergrupper med få individer är också de med oligometastaser.

## 27.1. Bakgrund

I Sverige ställdes 9 444 bröstcancerdiagnoser år 2015. Den ålderskorrigerade incidensen fördubblades nästan från 1960 till 2010. Under denna tidsperiod syns även en signifikant utveckling avseende olika behandlingsmöjligheter för olika subgrupper av bröstcancer: bättre botande behandling i den adjuvanta situationen och högre sjukdomsfri överlevnad, samt i vissa fall också bättre total överlevnad. Utvecklingen mot individualiserad behandling har introducerats under det senaste decenniet och möjligheterna ökar genom förbättrad molekylär diagnostik och målriktad behandling.

Tillgängligheten till multidisciplinära och komplexa behandlingar i olika stadier av sjukdomen gör det därför extra tydligt att varje enskild individ med bröstcancersjukdom måste handläggas av ett team som har rätt kompetens. I [kapitel 11](#) redogörs för den multidisciplinära konferensens funktion och sammansättning, och den är en av hörnstenarna för optimal handläggning av varje patient.

Vid återfall av sjukdomen är det sammalunda av stor vikt att teamet som handlägger patienten har rätt kompetens för att kunna tillvarata rätt behandlingsmöjligheter inklusive optimala palliativa och ”senpalliativa” insatser.

## 27.2. Nuvarande nivåstrukturering och utveckling

### 27.2.1. Regional strukturering

Landstingen och region Gotland handlägger i dagsläget i princip alla bröstcancer inom sina respektive upptagsområden. Befolkningsunderlaget för ett normalstort svenskt landsting är i storleksordningen 250 000–300 000 individer. De största enheterna i Stockholm och Göteborg har ett befolkningsunderlag på 500 000–800 000 personer per bröstcancerenhet, medan kliniken med minst underlag handlägger ett 50-tal individer med primär bröstcancer per år. I Eusoma

Guidelines rekommenderas att varje bröst enhet ska ha ett befolkningsunderlag på 250 000 personer per enhet (922).

Det händer dock fortfarande att bröstcancerpatienter handläggs på enheter där man inte fullt ut uppfyller kravet på kompetens enligt beskrivningen för den multidisciplinära konferensen och dess rekommenderade arbetsformer, och man uppfyller inte heller kraven från Eusoma. Vissa delar av kompetenserna i den multidisciplinära konferensen kan lösas via modern it-teknologi, men rimligtvis är det att föredra att de rekommenderade kompetenserna är fysiskt närvarande på respektive enhet som behandlar bröstcancer.

Enheter som inte har denna typ av multidisciplinära handläggning bör eftersträva detta arbetssätt och enheter kan behöva slås ihop för att få den kompetens som behövs.

Utvecklingen i Sverige under senaste 10-årsperioden har varit sådan att enheter som inte har tillgång till patologi eller fryssnittspatologi i princip inte bör handlägga patienter med primär bröstcancer.

För att kunna förändra handläggningen av bröstcancer i enlighet med Eusomas riktlinjer kräver givetvis att den multidisciplinära konferensen är väl förankrad och accepterad, för att få en bättre total handläggning av varje enskild individ.

I [kapitel 21, Behandling av metastaserad sjukdom](#), framgår det att handläggningen av metastatisk sjukdom är komplex. En anledning är det tydliga behovet av att morfologiskt verifiera återfall av sjukdomen eftersom många bröstcancerpatienter får förändrade markörer som är behandlingsstyrande (815).

I princip bör återfall av bröstcancer främst handläggas på enheter som har förtrogenhet med biopsiverifikation i olika organ och vana av att erbjuda hela paletten av återfallsbehandlingar: endokrin behandling, andra målstyrda behandlingar, cytostatika, understödjande behandling och strålbehandling, samt i selekterade fall kirurgi.

I den senpalliativa fasen av sjukdomen är närhetsprincipen av stor vikt, så att patienter och närstående har nära till den inrättning som genomför den palliativa behandlingen. Detta är i allmänhet relativt lätt att genomföra i tätbefolkade områden, men i glesbygdsområden krävs stor flexibilitet och uppfinningsförmåga för att åstadkomma kvalitativ sjukvård i patientens absoluta närhet. Kvalificerad hemsjukvård kan dock i många situationer erbjuda denna typ av omhändertagande.

Utöver ovanstående generella rekommendationer bör man på sikt utöver Eusomas riktlinjer ha ett genomgripande arbete i professionen med syftet att patienter med ovanligare undergrupper av bröstcancer ska handläggas på betydligt färre enheter än i dag. Det gäller patienter med ärftlig bröstcancer, begränsade lokoregionala återfall med kurativ behandlingsmålsättning och patienter med manlig bröstcancer.

### 27.2.2. Nationell nivåstrukturering

RCC i samverkan har påbörjat ett arbete med nationell nivåstrukturering för cancersjukdomar, och där behandlas i första hand tumörsjukdomar med avancerad kirurgisk behandling, låg incidens eller allvarlig prognos. Det finns ett nomineringsförfarande där nationella och regionala vårdprogramgrupper kan föreslå ytterligare diagnosgrupper. Motiveringen kan vara att tillståndet är sällsynt eller att ett utökat forskningsamarbete är önskvärt och att ett nationellt samarbete kan gagna behandlingsresultaten för den enskilda patienten. Nationell nivåstrukturering behöver inte innefatta centralisering till ett fåtal centrum, men den kan peka på behov av exempelvis nationella

multidisciplinära konferenser för aktuella diagnosgrupper. För bröstcancersjukdomen i allmänhet är den regionala nivåstruktureringen viktigare än den nationella. Vid sällsynta tillstånd eller särskilt svårbehandlade tillstånd bör normering till en nationell nivåstrukturering övervägas. Det gäller vid bland annat graviditetsnära bröstcancer, manlig bröstcancer och icke-operabel primär bröstcancer, samt för patienter med oligometastaser som är aktuella för kirurgi eller annan tumörutrotande behandling.

### 27.3. Framtidsscenario

Bröstcancer bör redan i dag indelas i olika risknivåer och med avseende på förväntad effekt av olika behandlingsmodaliteter. Molekylärbiologisk diagnostik med genexpressionsanalyser, RNA-sekvenseringsanalyser och exomsekvenseringsanalyser kommer med mycket hög sannolikhet att vara en del av rutindiagnostiken för prognostik och behandlingsprediktion. Redan i dagsläget kan man med genexpressionsdata ge väl så god prognostik som bäst möjliga morfologiska klassifikation, men denna typ av genanalys kommer även att medge analys av möjliga läkemedelstargets, deras heterogenitet och eventuella förändringar över tid ([92](#), [815](#), [993-995](#)).

I dagsläget pågår två prospektiva projekt för att undersöka dessa strategier, dels SCAN B i Södra regionen, och delar av Uppsala/Örebro-regionen. Ett nationellt initiativ Genome Medicine Sweden är också aktiverat; Karolinska har beslutat att starta med bröstcancer (i första hand återfall), icke-småcellig lungcancer och hematologiska maligniteter.

Dessa genombaserade analyser kostar formellt inte mer än konventionell histopatologisk analys kompletterat med sedvanliga kvalitetskontrollerade immunohistokemiska analyser.

Tolkningsarbetet är den komplexa delen av de molekylärbiologiska analyserna men förväntas ha stort mervärde för behandlingsprediktion och prognostik. Dessa metoder kommer i framtiden vara en av hörnstenarna för ”precision medicine”/ ”personalized medicine”.

För att få stora volymer och kvalitetssäkra dessa komplexa processer är det troligt att dessa analyser inte kommer att genomföras i varje landsting. I stället kommer man möjligen att samla denna diagnostik till några laboratorier i landet. För att detta ska fungera väl krävs en god interaktion och samverkan mellan ansvariga kliniker och de personer som i dag ansvarar för diagnostiken.

## KAPITEL 28

# Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer och bröstrekonstruktion

Sedan 1 januari 2008 finns ett nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) som ersatte de regionala registren. Klinikerna som deltar i registreringen rapporterar via den webbaserade INCA-plattformen och registreringar förs över till cancerregistret <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/>.

Årsrapporten från registret redovisar fall av invasiv och icke-invasiv bröstcancer, det vill säga cancer in situ. Varje person kan registreras upp till två gånger i registret, en gång för varje bröst. Täckningsgraden är hög, 97 % för anmälan till registret. En anledning är den långa traditionen av att rapportera bröstcancerdata regionalt. Vidare är den obligatoriska canceranmälan och anmälan till kvalitetsregistret kombinerade i ett elektroniskt formulär, för att undvika dubbelarbete. Planerad neoadjuvant och adjuvant behandling har hög täckningsgrad. Däremot har registret ofullständig täckning i delar av riket avseende den behandling som genomförts.

Det finns i landet 39 sjukhus som genomför bröstcanceroperationer. Sedan registret startade har antalet opererande sjukhus sjunkit och utvecklingen följer därmed nationella och internationella riktlinjer. Hälften av operationerna sker på stora enheter (enheter med > 150 bröstcanceroperationer per år).

Sedan 1 november 2011 kan all rekonstruktiv bröstkirurgi efter bröstbevarande kirurgi (onkoplastikkirurgi) och efter mastektomi rapporteras. All riskreducerande kirurgi för symptomfria högriskindivider kan också rapporteras i rekonstruktionsregistret.



## KAPITEL 29

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Ett urval av kvalitetsindikatorer med målnivåer för bröstcancer visas publikt på [Vården i siffror](#). Vården i siffror är ett verktyg för kvalitets- och förbättringsarbete inom hälso- och sjukvård. Kvalitetsindikatorer och andra mått i Vården i siffror ger faktaunderlag för analys och dialog inom och mellan huvudmän och vårdgivare.

Utöver de indikatorerna som visas i Vården i siffror har nationellt kvalitetsregister för bröstcancer ytterligare indikatorer som redovisas och analyseras i en årsrapport <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/rapporter/>.

För användare i vården (innanför inloggning på INCA) redovisas utvalda indikatorer. Sedan hösten 2016 sammanställer dessutom nationellt kvalitetsregister för bröstcancer varje månad kvalitetsindikatorer ("Koll på läget") och skickar dem till bland annat verksamhetschefer. Koll på läget kan vara ett värdefullt redskap för processarbetet.

## KAPITEL 30

## Referenser

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*. 2016.
2. Socialstyrelsen. Statistik om nyupptäckta cancerfall 2015 Socialstyrelsen; 2017. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2017/2017-1-14>.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. Version 7.3: Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society; 2016 [updated 08.07.2016]. Available from: <https://www.ancr.nu/cancer-data/nordcan-on-the-web/>.
4. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2012 - Nya diagnosticerade cancerfall år 2012. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013. 114 p.
5. Socialstyrelsen. Nationell utvärdering 2013. Bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Stockholm: Socialstyrelsen, 2013.
6. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7261):624-8.
7. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society 2014 [updated 25.04.2014]. Version 6.1:[Available from: [www.ancr.nu](http://www.ancr.nu)].
8. World Health Organization (WHO), mortality database: WHO; 2014 [12/05/2014]. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html).
9. Barlow L, Westergren K, Holmberg L, Talback M. The completeness of the Swedish Cancer Register: a sample survey for year 1998. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2009;48(1):27-33.
10. Screening IUPoBC. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778-86.
11. Johansson LA, Bjorkenstam C, Westerling R. Unexplained differences between hospital and mortality data indicated mistakes in death certification: an investigation of 1,094 deaths in Sweden during 1995. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(11):1202-9.
12. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d4411.
13. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *The New England journal of medicine*. 2010;363(13):1203-10.
14. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:14-25.

15. Moss SM, Nystrom L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:26-32.
16. Lakhani SR, Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. WHO Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2012.
17. Borg Å. Cell- och tumörbiologi. Södertälje: Astra Zeneca, 2009.
18. Navarrete MA, Maier CM, Falzoni R, Quadros LG, Lima GR, Baracat EC, et al. Assessment of the proliferative, apoptotic and cellular renovation indices of the human mammary epithelium during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Breast cancer research : BCR*. 2005;7(3):R306-13.
19. Braithwaite D, Izano M, Moore DH, Kwan ML, Tammemagi MC, Hiatt RA, et al. Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(2):521-33.
20. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer Survivors: World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research; 2014. Available from: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf>.
21. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Annals of surgery*. 2003;237(4):474-82.
22. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Annals of internal medicine*. 2010;152(7):444-55; W144-54.
23. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2009;151(10):727-37, w237-42.
24. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer: World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research; 2017. Available from: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports/breast-cancer>.
25. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1329-33.
26. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *The New England journal of medicine*. 2008;359(20):2143-53.
27. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer causes & control : CCC*. 2001;12(6):491-500.
28. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
29. Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids*. 2011;76(8):812-5.
30. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(11):669-76.
31. Magnusson CR, G. Hormonbehandling i klimakteriet ökar risken för bröstcancer *Läkartidningen*. 2005.

32. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(15):1684-92.
33. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713-27.
34. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human reproduction update*. 2010;16(6):631-50.
35. Fabre A, Fournier A, Mestrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *British journal of cancer*. 2007;96(5):841-4.
36. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;126(2):483-9.
37. Wanders JO, Holland K, Veldhuis WB, Mann RM, Pijnappel RM, Peeters PH, et al. Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography. *Breast cancer research and treatment*. 2017;162(1):95-103.
38. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5).
39. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(6):1159-69.
40. Kusano AS, Trichopoulos D, Terry KL, Chen WY, Willett WC, Michels KB. A prospective study of breast size and premenopausal breast cancer incidence. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(8):2031-4.
41. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsithichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakarin J, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 2013;25(5):368-87.
42. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007;121(4):856-62.
43. Xue F, Michels KB. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *The lancet oncology*. 2007;8(12):1088-100.
44. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(11):2724-32.
45. Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekblom A. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(1):135-40.
46. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(3):1169-77.
47. IARC. A review of human carcinogens. Part E: Personal habits and indoor combustions. Lyon: 2009.

48. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tobacco control*. 2011;20(1):e2.
49. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(8):814-20.
50. Chen Q, Lang L, Wu W, Xu G, Zhang X, Li T, et al. A meta-analysis on the relationship between exposure to ELF-EMFs and the risk of female breast cancer. *PloS one*. 2013;8(7):e69272.
51. Lin Y, Wang C, Zhong Y, Huang X, Peng L, Shan G, et al. Striking life events associated with primary breast cancer susceptibility in women: a meta-analysis study. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2013;32(1):53.
52. Santos MC, Horta BL, Amaral JJ, Fernandes PF, Galvao CM, Fernandes AF. Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cadernos de saude publica*. 2009;25 Suppl 3:S453-63.
53. Duijts SF, Zeegers MP, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2003;107(6):1023-9.
54. Schoemaker MJ, Jones ME, Wright LB, Griffin J, McFadden E, Ashworth A, et al. Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. *Breast cancer research : BCR*. 2016;18(1):72.
55. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2008;67(3):253-6.
56. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381(9880):1827-34.
57. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9922):1041-8.
58. Sestak I, Singh S, Cuzick J, Blake GM, Patel R, Gossiel F, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The lancet oncology*. 2014;15(13):1460-8.
59. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.
60. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(24):3243-53.
61. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *The lancet oncology*. 2012;13(5):476-86.

62. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(7):475-82.
63. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The lancet oncology*. 2009;10(2):135-46.
64. Fahlen M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(1):52-9.
65. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *British journal of cancer*. 2013;108(11):2205-40.
66. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9310):909-19.
67. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260(3):658-63.
68. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6:Cd001877.
69. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013;133(3):705-12.
70. van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *British journal of cancer*. 2011;104(6):910-4.
71. Njor S, Nystrom L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:33-41.
72. Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:5-13.
73. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(19):1445-57.
74. Gao DL, Hu YW, Wang WW, Chen FL, Pan LD, Yuan Y, et al. [Evaluation on the effect of intervention regarding breast self-examination for decreasing breast cancer mortality]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2006;27(11):985-90.
75. Semiglazov VF, Manikhas AG, Moiseenko VM, Protsenko SA, Kharikova RS, Seleznev IK, et al. [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. *Voprosy onkologii*. 2003;49(4):434-41.
76. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *European radiology*. 2013;23(8):2061-71.

77. Lang K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *European radiology*. 2016;26(1):184-90.
78. Bernardi D, Belli P, Benelli E, Brancato B, Bucchi L, Calabrese M, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *La Radiologia medica*. 2017.
79. Yun SJ, Ryu CW, Rhee SJ, Ryu JK, Oh JY. Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2017;164(3):557-69.
80. Skaane P. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2017;24(1):32-41.
81. Zuckerman SP, Maidment ADA, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Imaging With Synthesized 2D Mammography: Differences, Advantages, and Pitfalls Compared With Digital Mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(1):222-9.
82. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast cancer research and treatment*. 2008;107(1):1-14.
83. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9714):563-71.
84. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(2):277-85.
85. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(6):1470-7.
86. Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, Midolo P, Stuckey J, Hofman M, et al. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(3):R37.
87. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L, Wobbes T. Preoperative cytological and histological diagnosis of breast lesions: A critical review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2010;36(10):934-40.
88. Svensk Förening för Patologi. KVASt-dokument. Available from: <http://www.svfp.se/brostpatologi>.
89. Simmons C, Miller N, Geddie W, Gianfelice D, Oldfield M, Dranitsaris G, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(9):1499-504.
90. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(6):R92.

91. Lindström L, Howell, Sacha., Åström, G., Wilking, U., Lidbrin, E., Armstrong, A., Karlsson, E., Hatschek, Thomas., Bergh, J. Controversies in the Management of Metastatic Breast Cancer: Biologic Evaluation of Breast Cancer - should metastases be biopsied?: American Society of Clinical Oncology; 2010.
92. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(21):2601-8.
93. Wilking U, Karlsson E, Skoog L, Hatschek T, Lidbrink E, Elmberger G, et al. HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. *Breast cancer research and treatment.* 2011;125(2):553-61.
94. Falck AK, Bendahl PO, Chebil G, Olsson H, Ferno M, Ryden L. Biomarker expression and St Gallen molecular subtype classification in primary tumours, synchronous lymph node metastases and asynchronous relapses in primary breast cancer patients with 10 years' follow-up. *Breast cancer research and treatment.* 2013;140(1):93-104.
95. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery.* 2008;32(6):964-70.
96. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). *Vård i Norden*1998.
97. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24(9):2206-23.
98. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2000;124(7):966-78.
99. AJCC Cancer Staging Manual (Edge, Ajcc Cancer Staging Manual) 7th Edition. Stephen Edge DRB, Carolyn C. Compton, April G. Fritz, Frederick L. Greene, Andrew Trotti editor. Chicago: Springer.
100. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001;98(19):10869-74.
101. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast cancer research : BCR.* 2014;16(3):R65.
102. Ehinger A, Malmstrom P, Bendahl PO, Elston CW, Falck AK, Forsare C, et al. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden).* 2017;56(1):68-74.
103. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(23):3726-34.



104. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(16):4465-72.
105. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(1):105-13.
106. Bense RD, Sotiriou C, Piccart-Gebhart MJ, Haanen JB, van Vugt MA, de Vries EG, et al. Relevance of Tumor-Infiltrating Immune Cell Composition and Functionality for Disease Outcome in Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(1).
107. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(2):259-71.
108. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2014 - Nya diagnosticerade fall år 2014/2015 December 2015.
109. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Human mutation*. 2008;29(11):1282-91.
110. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British journal of cancer*. 2004;91(8):1580-90.
111. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(24):1879-86.
112. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statistics in medicine*. 2004;23(7):1111-30.
113. Nilsson MP, Winter C, Kristoffersson U, Rehn M, Larsson C, Saal LH, et al. Efficacy versus effectiveness of clinical genetic testing criteria for BRCA1 and BRCA2 hereditary mutations in incident breast cancer. *Familial cancer*. 2017;16(2):187-93.
114. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*. 1998;62(3):676-89.
115. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *American journal of human genetics*. 1997;60(5):1079-84.
116. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *The New England journal of medicine*. 1997;336(20):1401-8.
117. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *British journal of cancer*. 2000;83(10):1301-8.
118. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science (New York, NY)*. 2003;302(5645):643-6.
119. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*. 1995;56(1):265-71.

120. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *American journal of human genetics*. 1995;57(6):1457-62.
121. Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *American journal of human genetics*. 2001;68(2):410-9.
122. Szelei-Stevens KA, Kuske RR, Yantsos VA, Cederbom GJ, Bolton JS, Fineberg BB. The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(4):943-9.
123. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001;91(10):1845-53.
124. Shahedi K, Emanuelsson M, Wiklund F, Gronberg H. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1237-42.
125. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):5887-92.
126. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2404-10.
127. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, Botteri E, Rotmensz N, Sagona A, et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Annals of surgical oncology*. 2009;16(12):3380-7.
128. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet*. 2002;359(9316):1471-7.
129. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de La Rochefordiere A, Salmon RJ, This P, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2010;120(1):119-26.
130. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(1):287-96.
131. Bertram LA, Stefanick ML, Saquib N, Natarajan L, Patterson RE, Bardwell W, et al. Physical activity, additional breast cancer events, and mortality among early-stage breast cancer survivors: findings from the WHEL Study. *Cancer causes & control : CCC*. 2011;22(3):427-35.
132. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(16):2437-43.
133. Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, Johannsson OT, Borg A, Henriksson K, et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2014;147(3):571-8.

134. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(15):1310-6.
135. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial cancer*. 2012;11(2):235-42.
136. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkas K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *The New England journal of medicine*. 2014;371(6):497-506.
137. Cybulski C, Kluzniak W, Huzarski T, Wokolorczyk D, Kashyap A, Jakubowska A, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *The lancet oncology*. 2015;16(6):638-44.
138. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(1):9-20.
139. Li-Fraumeni Syndrome 2013 2013.
140. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome [updated June 2, 2016 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>.
141. Peutz-Jeghers Syndrome [updated July 14, 2016 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>.
142. Hereditary Diffuse Gastric Cancer [updated July 31, 2014 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>.
143. Neurofibromatosis 1 [updated September 4, 2014 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
144. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *The New England journal of medicine*. 2015;372(23):2243-57.
145. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(9):581-8.
146. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA, et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2\*1100delC Carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2750-60.
147. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, Jongmans MC, Janssens GO, Taylor AM, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clinical genetics*. 2016;90(2):105-17.
148. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2\*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):542-8.
149. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, Bolla MK, Nevanlinna H, Van't Veer LJ, et al. CHEK2\*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4308-16.
150. Adank MA, Jonker MA, Kluijft I, van Mil SE, Oldenburg RA, Mooi WJ, et al. CHEK2\*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *Journal of medical genetics*. 2011;48(12):860-3.

151. Kilpivaara O, Vahteristo P, Falck J, Syrjakoski K, Eerola H, Easton D, et al. CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2004;111(4):543-7.
152. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkas K, Couch F, Tischkowitz M, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of medical genetics*. 2016;53(12):800-11.
153. Basu NN, Ross GL, Evans DG, Barr L. The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy. *World journal of surgical oncology*. 2015;13:237.
154. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;273(2):149-54.
155. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-75.
156. Mitchell G, Antoniou AC, Warren R, Peock S, Brown J, Davies R, et al. Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res*. 2006;66(3):1866-72.
157. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002;102(1):91-5.
158. Chang J, Yang WT, Choo HF. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. *Lancet*. 1999;353(9169):2070-1.
159. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology*. 2001;221(3):641-9.
160. Leach MO, Eeles RA, Turnbull LW, Dixon AK, Brown J, Hoff RJ, et al. The UK national study of magnetic resonance imaging as a method of screening for breast cancer (MARIBS). *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2002;21(3 Suppl):107-14.
161. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast cancer research and treatment*. 2000;63(1):53-60.
162. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(11):1317-25.
163. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005;365(9473):1769-78.
164. Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Academic radiology*. 2008;15(12):1590-5.
165. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology*. 2007;244(2):381-8.

166. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIIT study): interim results. *Radiology*. 2007;242(3):698-715.
167. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(13):1664-9.
168. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(7):1315-27.
169. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(20):2921-7.
170. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(14):1748-57.
171. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, Trachtenberg J, Sun P, Narod SA, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *British journal of cancer*. 2014;111(6):1238-40.
172. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *European urology*. 2014;66(3):489-99.
173. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *British journal of cancer*. 2012;106(10):1697-701.
174. Howlader M, Heaton N, Rela M. Resection of liver metastases from breast cancer: towards a management guideline. *International journal of surgery (London, England)*. 2011;9(4):285-91.
175. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthai E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(17):2010-9.
176. Nationellt vårdprogram för pankreasancer inklusive periampullär cancer. Available from: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/bukspottkortel/vardprogram/>
177. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):77-84.
178. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(21):1633-7.
179. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(3):159-64.

180. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(9):967-75.
181. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *American journal of surgery*. 2016;212(4):660-9.
182. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Annals of surgery*. 2010;251(3):488-92.
183. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *British journal of cancer*. 2005;93(3):287-92.
184. Hallam S, Govindarajulu S, Hockett B, Bahl A. BRCA1/2 Mutation-associated Breast Cancer, Wide Local Excision and Radiotherapy or Unilateral Mastectomy: A Systematic Review. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2015;27(9):527-35.
185. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(21 Suppl):100s-3s.
186. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(15):1547-53.
187. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecologic oncology*. 2005;97(2):457-67.
188. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3985-90.
189. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(14):2728-32.
190. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *The New England journal of medicine*. 2002;346(21):1616-22.
191. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England journal of medicine*. 2002;346(21):1609-15.
192. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7491-6.

193. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(1).
194. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434(7035):917-21.
195. Borst P, Rottenberg S, Jonkers J. How do real tumors become resistant to cisplatin? *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2008;7(10):1353-9.
196. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235-44.
197. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Marczyk E, Jasiowka M, Gronwald J, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2014;147(2):401-5.
198. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1145-53.
199. Tutt Aea. TNT: A Randomized Phase III Trial of Carboplatin compared with Docetaxel for Patients with Metastatic or Recurrent Locally Advanced Triple Negative or BRCA 1/2 Breast Cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2014*2014.
200. Mocellin S, Pilati P, Briarava M, Nitti D. Breast Cancer Chemoprevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(2).
201. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(33):4188-98.
202. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
203. Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996;312(7024):145-8.
204. Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work? *Cancer*. 1997;79(12):2380-4.
205. Chang JH, Vines E, Bertsch H, Fraker DL, Czerniecki BJ, Rosato EF, et al. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management: the University of Pennsylvania experience. *Cancer*. 2001;91(7):1231-7.
206. Dooley WC, Bong J, Parker J. Mechanisms of improved outcomes for breast cancer between surgical oncologists and general surgeons. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(12):3248-51.
207. Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(15):2480-91.
208. Patkar V, Acosta D, Davidson T, Jones A, Fox J, Keshtgar M. Cancer multidisciplinary team meetings: evidence, challenges, and the role of clinical decision support technology. *International journal of breast cancer*. 2011;2011:831605.

209. Bergh J, Jonsson PE, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2001;40(2-3):253-81.
210. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):CD005002.
211. EBCTCG. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The lancet oncology*. 2017.
212. Curigliano Gea. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer. *The St Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer*; Published online 21 June 2017: *Annals of Oncology* 2017. p. 1700-12.
213. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
214. Mougalian SS, Hernandez M, Lei X, Lynch S, Kuerer HM, Symmans WF, et al. Ten-Year Outcomes of Patients With Breast Cancer With Cytologically Confirmed Axillary Lymph Node Metastases and Pathologic Complete Response After Primary Systemic Chemotherapy. *JAMA oncology*. 2016;2(4):508-16.
215. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(34):3883-91.
216. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA oncology*. 2016;2(6):751-60.
217. Guidance for Industry. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
218. European Medicines Agency. The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/04/WC500165781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf).
219. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):122-31.
220. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1034-42.
221. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(22):4165-74.



222. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Jr., Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):2019-27.
223. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, Brain E, et al. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2011;12(6):527-39.
224. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2988-95.
225. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002;8(5):1073-9.
226. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5983-92.
227. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(6):1079-85.
228. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2016;17(3):345-56.
229. Furlanetto J, Jackisch C, Untch M, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> and nab-paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> compared to paclitaxel in early high-risk breast cancer. Results from the neoadjuvant randomized GeparSepto study (GBG 69). *Breast cancer research and treatment*. 2017;163(3):495-506.
230. Zong Y, Wu J, Shen K. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(10):17360-72.
231. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kummel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(1):145-56.
232. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3623-30.
233. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2017;376(22):2147-59.

234. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2011;20(6):485-90.
235. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
236. von Minckwitz G, Rezaei M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2015-23.
237. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl HG, Lichinitser M, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1473-80.
238. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(13):1317-25.
239. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. 2001;344(11):783-92.
240. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Kuemmel S, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(26):3046-54.
241. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke EM, Augustin D, Kuemmel S, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab +/- weekly paclitaxel. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(11):2768-72.
242. Valachis A, Nearchou A, Lind P, Mauri D. Lapatinib, trastuzumab or the combination added to preoperative chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis of randomized evidence. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(3):655-62.
243. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby RF, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *The lancet oncology*. 2014;15(10):1137-46.

244. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2012;13(1):25-32.
245. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(4):310-20.
246. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(4):299-309.
247. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Liu Q, Robidoux A, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2015;16(9):1037-48.
248. von Minckwitz G, Loibl S, Untch M, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab or everolimus for HER2-negative primary breast cancer (GBG 44-GeparQuinto) dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(12):2363-72.
249. Nahleh ZA, Barlow WE, Hayes DF, Schott AF, Gralow JR, Sikov WM, et al. SWOG S0800 (NCI CDR0000636131): addition of bevacizumab to neoadjuvant nab-paclitaxel with dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide improves pathologic complete response (pCR) rates in inflammatory or locally advanced breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2016;158(3):485-95.
250. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):CD004272.
251. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2007;33(1):48-57.
252. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(11):1527-32.
253. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5108-16.
254. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006;106(10):2095-103.
255. Nanda R. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: Results for high-risk breast cancer: Results from the I-SPY 2 Trial. *ASCO Annual Meeting 2017*.

256. 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. *The New England journal of medicine*. 1995;333(22):1456-61.
257. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1233-41.
258. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *The cancer journal from Scientific American*. 1997;3(1):6-12.
259. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The lancet oncology*. 2012;13(4):412-9.
260. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1990;26(6):668-70.
261. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1990;26(6):671-3.
262. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1227-32.
263. Årsrapport 2015 från Nationella Bröstcancerregistret 2015. Available from: [http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell\\_brostcancer\\_rapport\\_2015\\_revb.pdf](http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015_revb.pdf).
264. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
265. EBCTCG, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
266. Kummel S, Holschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *The British journal of surgery*. 2014;101(8):912-24.
267. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1985;312(11):665-73.
268. EBCTCG. 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(9217):1757-70.
269. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(8):1668-75.

270. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996;78(9):1921-8.
271. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, Jacquemier J, Baurtant E, Conte M, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(2):305-12.
272. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;43(5):1029-35.
273. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *American journal of surgery*. 2002;184(5):383-93.
274. Luini A, Rososchansky J, Gatti G, Zurrida S, Caldarella P, Viale G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast cancer research and treatment*. 2009;113(2):397-402.
275. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast*. 2009;18 Suppl 3:S84-6.
276. Volders JH, Haloua MH, Krekel NM, Negenborn VL, Barbe E, Sietses C, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery - Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016;42(7):986-93.
277. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(9):2542-9.
278. McCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ, Feigelson HS, James TA, Barney T, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(5):467-75.
279. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;44(5):1005-15.
280. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *Breast*. 2010;19(1):14-22.
281. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1992;28a(8-9):1415-8.
282. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1988;14(5):407-12.
283. 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(10):2496-501.

284. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(8):1536-44.
285. Sacre RA. Clinical evaluation of axillar lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1986;12(2):169-73.
286. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(23):1771-5.
287. van Wely BJ, de Wilt JH, Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJ. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *The British journal of surgery*. 2015;102(3):159-68.
288. Weir L, Speers C, D'Yachkova Y, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(7):1793-9.
289. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;188(6):586-95; discussion 95-6.
290. Polednak AP. Survival of lymph node-negative breast cancer patients in relation to number of lymph nodes examined. *Annals of surgery*. 2003;237(2):163-7.
291. 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. *The New England journal of medicine*. 1997;337(14):949-55.
292. 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(9165):1641-8.
293. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *British journal of cancer*. 1992;66(1):136-8.
294. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *The British journal of surgery*. 1986;73(7):580-4.
295. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997;33(2):193-9.
296. Yeoh EK, Denham JW, Davies SA, Spittle MF. Primary breast cancer. Complications of axillary management. *Acta radiologica Oncology*. 1986;25(2):105-8.
297. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *The lancet oncology*. 2007;8(10):881-8.

298. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;276(22):1818-22.
299. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(6):2345-50.
300. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *The New England journal of medicine*. 1998;339(14):941-6.
301. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;186(4):423-7.
302. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(4):368-73.
303. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeyer H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(3):252-9.
304. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *The British journal of surgery*. 2001;88(12):1644-8.
305. Bergkvist L, Frisell J. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *The British journal of surgery*. 2005;92(10):1221-4.
306. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2000;88(3):608-14.
307. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP, et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(4):748-52.
308. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2003;138(5):482-7; discussion 7-8.
309. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(13):2553-9.
310. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *The British journal of surgery*. 2001;88(12):1639-43.
311. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(4):454-8.
312. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *American journal of surgery*. 2002;184(4):310-4.

313. Ponzzone R, Biglia N, Maggiorotto F, Kubatzki F, Elia O, De Rosa G, et al. Sentinel node dissection as definitive treatment for node negative breast cancer patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2003;29(9):703-6.
314. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection -- no axillary recurrences after a 3-year follow-up. *British journal of cancer*. 2004;90(8):1551-4.
315. Bergkvist L, de Boniface J, Jonsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Annals of surgery*. 2008;247(1):150-6.
316. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(9):599-609.
317. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(6):546-53.
318. Frisell J, Bergqvist L, Liljegren G, Thorn M, Damm S, Rydman H, et al. Sentinel node in breast cancer--a Swedish pilot study of 75 patients. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2001;167(3):179-83.
319. Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery*. 2012;152(3):389-96.
320. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *The British journal of surgery*. 2000;87(7):920-5.
321. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS, 3rd. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(2):173-80.
322. Celebioglu F, Sylvan M, Perbeck L, Bergkvist L, Frisell J. Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery--a prospective study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(5):617-20.
323. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2868-73.
324. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(1):13-20.
325. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(4):469-74.
326. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thurlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(8):1215-21.



327. Aebi S, Gelber S, Láng I, Anderson S.J., Robidoux A, Martin M, Nortier J.W.R., Mamounas E.P., Geyer C.E., Maibach R. Jr., Gelber R.D., Wolmark N., Wapnir I. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). *Cancer Research*. 2012;72(24).
328. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast cancer research and treatment*. 2009;115(1):7-12.
329. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2015;16(13):1380-8.
330. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Annals of surgery*. 2016;264(3):413-20.
331. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Annals of surgery*. 2010;252(3):426-32; discussion 32-3.
332. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2013;14(4):297-305.
333. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
334. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The lancet oncology*. 2014;15(12):1303-10.
335. Zhang L, Liu C, Wang W, Xu X, Chen B. Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surgical oncology*. 2012;21(4):252-6.
336. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The lancet oncology*. 2013;14(7):609-18.
337. Zetterlund L, Celebioglu F, Axelsson R, de Boniface J, Frisell J. Swedish prospective multicenter trial on the accuracy and clinical relevance of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2017;163(1):93-101.
338. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Axelsson R, Hatschek T, de Boniface J, et al. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2017;163(1):103-10.

339. Iwuchukwu OC, Harvey JR, Dordea M, Critchley AC, Drew PJ. The role of oncoplastic therapeutic mammoplasty in breast cancer surgery--a review. *Surgical oncology*. 2012;21(2):133-41.
340. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2001(30):96-102.
341. Asken MJ. Psychoemotional aspects of mastectomy: a review of recent literature. *The American journal of psychiatry*. 1975;132(1):56-9.
342. Morris T, Greer HS, White P. Psychological and social adjustment to mastectomy: a two-year follow-up study. *Cancer*. 1977;40(5):2381-7.
343. Maguire GP, Lee EG, Bevington DJ, Kuchemann CS, Crabtree RJ, Cornell CE. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *British medical journal*. 1978;1(6118):963-5.
344. Meyer L, Aspegren K. Long-term psychological sequelae of mastectomy and breast conserving treatment for breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1989;28(1):13-8.
345. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer*. 1992;69(7):1729-38.
346. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2000;26(1):17-9.
347. Elder EE, Brandberg Y, Bjorklund T, Rylander R, Lagergren J, Jurell G, et al. Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. *Breast*. 2005;14(3):201-8.
348. Brandberg Y, Malm M, Blomqvist L. A prospective and randomized study, "SVEA," comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life, patient-defined problem areas of life, and cosmetic result. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;105(1):66-74; discussion 5-6.
349. Aspegren K, Holmberg L, Adami HO. Standardization of the surgical technique in breast-conserving treatment of mammary cancer. *The British journal of surgery*. 1988;75(8):807-10.
350. Matory WE, Jr., Wertheimer M, Fitzgerald TJ, Walton RL, Love S, Matory WE. Aesthetic results following partial mastectomy and radiation therapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 1990;85(5):739-46.
351. Liljegren G, Holmberg L, Westman G. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with sector resection with or without radiotherapy. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1993;29a(15):2083-9.
352. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Patient evaluation of cosmetic outcome after conserving surgery for treatment of primary breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1999;25(4):344-6.
353. 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2000;55(3):219-32.

354. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *The British journal of surgery*. 2003;90(12):1505-9.
355. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, Rietveld DH, Meijer S, Bloemers FW, et al. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Annals of surgery*. 2013;257(4):609-20.
356. Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;104(2):409-20.
357. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of surgery*. 2003;237(1):26-34.
358. McCulley SJ, Durani P, Macmillan RD. Therapeutic mammoplasty for centrally located breast tumors. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(2):366-73.
359. Clough KB, Nos C, Salmon RJ, Soussaline M, Durand JC. Conservative treatment of breast cancers by mammoplasty and irradiation: a new approach to lower quadrant tumors. *Plastic and reconstructive surgery*. 1995;96(2):363-70.
360. McCulley SJ, Macmillan RD. Planning and use of therapeutic mammoplasty--Nottingham approach. *British journal of plastic surgery*. 2005;58(7):889-901.
361. Moody AM, Mayles WP, Bliss JM, A'Hern RP, Owen JR, Regan J, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1994;33(2):106-12.
362. Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2004;16(1):12-6.
363. Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;21(2):347-54.
364. Munhoz AM, Montag E, Arruda EG, Aldrighi C, Gemperli R, Aldrighi JM, et al. Critical analysis of reduction mammoplasty techniques in combination with conservative breast surgery for early breast cancer treatment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(4):1091-103; discussion 104-7.
365. Berrino P, Campora E, Santi P. Postquadrantectomy breast deformities: classification and techniques of surgical correction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1987;79(4):567-72.
366. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Annals of plastic surgery*. 1998;41(5):471-81.
367. Kronowitz SJ, Feledy JA, Hunt KK, Kuerer HM, Youssef A, Koutz CA, et al. Determining the optimal approach to breast reconstruction after partial mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(1):1-11; discussion 2-4.
368. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sidawy M, Al-Attar A, et al. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;128(5):1005-14.
369. Adam H, Bygdeson M, de Boniface J. The oncological safety of nipple-sparing mastectomy - a Swedish matched cohort study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(10):1209-15.

370. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rose D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plastic and reconstructive surgery*. 1994;93(1):96-106; discussion 7-8.
371. Patel RT, Webster DJ, Mansel RE, Hughes LE. Is immediate postmastectomy reconstruction safe in the long-term? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1993;19(4):372-5.
372. Ringberg A, Tengrup I, Aspegren K, Palmer B. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1999;25(5):470-6.
373. Vandeweyer E, Hertens D, Nogaret JM, Deraemaeker R. Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome? *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(6):1409-12.
374. McCarthy CM, Pusic AL, Disa JJ, McCormick BL, Montgomery LL, Cordeiro PG. Unilateral postoperative chest wall radiotherapy in bilateral tissue expander/implant reconstruction patients: a prospective outcomes analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;116(6):1642-7.
375. Eriksen C, Frisell J, Wickman M, Lidbrink E, Krawiec K, Sandelin K. Immediate reconstruction with implants in women with invasive breast cancer does not affect oncological safety in a matched cohort study. *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(2):439-46.
376. McCarthy CM, Pusic AL, Sclafani L, Buchanan C, Fey JV, Disa JJ, et al. Breast cancer recurrence following prosthetic, postmastectomy reconstruction: incidence, detection, and treatment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121(2):381-8.
377. Petit JY, Gentilini O, Rotmensz N, Rey P, Rietjens M, Garusi C, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast cancer research and treatment*. 2008;112(3):545-9.
378. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. *Breast cancer research and treatment*. 2008;111(3):391-403.
379. Isern AE, Manjer J, Malina J, Loman N, Martensson T, Bofin A, et al. Risk of recurrence following delayed large flap reconstruction after mastectomy for breast cancer. *The British journal of surgery*. 2011;98(5):659-66.
380. D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(7):Cd008674.
381. Carlson GW, Bostwick J, 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Annals of surgery*. 1997;225(5):570-5; discussion 5-8.
382. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Annals of surgery*. 2010;251(4):632-9.
383. Newman MI, Swartz KA, Samson MC, Mahoney CB, Diab K. The true incidence of near-term postoperative complications in prosthetic breast reconstruction utilizing human acellular dermal matrices: a meta-analysis. *Aesthetic plastic surgery*. 2011;35(1):100-6.
384. Potter S, Browning D, Savovic J, Holcombe C, Blazeby JM. Systematic review and critical appraisal of the impact of acellular dermal matrix use on the outcomes of implant-based breast reconstruction. *The British journal of surgery*. 2015;102(9):1010-25.

385. Dietz J, Lundgren P, Veeramani A, O'Rourke C, Bernard S, Djohan R, et al. Autologous inferior dermal sling (autoderm) with concomitant skin-envelope reduction mastectomy: an excellent surgical choice for women with macromastia and clinically significant ptosis. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(10):3282-8.
386. Chang DW, Youssef A, Cha S, Reece GP. Autologous breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;110(3):751-9; discussion 60-1.
387. Delay E, Gounot N, Bouillot A, Zlatoff P, Rivoire M. Autologous latissimus breast reconstruction: a 3-year clinical experience with 100 patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;102(5):1461-78.
388. Bostwick J, 3rd, Schefflan M. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: a one-stage breast reconstruction. *Clinics in plastic surgery*. 1980;7(1):71-8.
389. Olivari N. The latissimus flap. *British journal of plastic surgery*. 1976;29(2):126-8.
390. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(2):104-11.
391. Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, Dellacroce FJ, Sullivan SK, Boraski J, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(4):1153-60.
392. Arnez ZM, Khan U, Pogorelec D, Planinsek F. Breast reconstruction using the free superficial inferior epigastric artery (SIEA) flap. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(4):276-9.
393. Fansa H, Schirmer S, Warnecke IC, Cervelli A, Frerichs O. The transverse myocutaneous gracilis muscle flap: a fast and reliable method for breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;122(5):1326-33.
394. Hartrampf CR, Jr., Bennett GK. Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. A critical review of 300 patients. *Annals of surgery*. 1987;205(5):508-19.
395. Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*. 1979;13(3):423-27.
396. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smith TL, et al. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;111(2):712-20; discussion 21-2.
397. Ribuffo D, Atzeni M, Guerra M, Bucher S, Politi C, Deidda M, et al. Treatment of irradiated expanders: protective lipofilling allows immediate prosthetic breast reconstruction in the setting of postoperative radiotherapy. *Aesthetic plastic surgery*. 2013;37(6):1146-52.
398. Bonomi R, Betal D, Rapisarda IF, Kalra L, Sajid MS, Johri A. Role of lipomodelling in improving aesthetic outcomes in patients undergoing immediate and delayed reconstructive breast surgery. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(10):1039-45.
399. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(6):1479-84.
400. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;137(2):385-93.

401. Spear SL, Coles CN, Leung BK, Gitlin M, Parekh M, Macarios D. The Safety, Effectiveness, and Efficiency of Autologous Fat Grafting in Breast Surgery. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2016;4(8):e827.
402. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. Autologous fat transplantation for breast reconstruction: A literature review. *Annals of medicine and surgery* (2012). 2016;12:94-100.
403. Groen JW, Negenborn VL, Twisk DJ, Rizopoulos D, Ket JC, Smit JM, et al. Autologous fat grafting in onco-plastic breast reconstruction: A systematic review on oncological and radiological safety, complications, volume retention and patient/surgeon satisfaction. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2016;69(6):742-64.
404. Silva-Vergara C, Fontdevila J, Descarrega J, Burdio F, Yoon TS, Grande L. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2016;69(4):475-81.
405. Mestak O, Hromadkova V, Fajfrova M, Molitor M, Mestak J. Evaluation of Oncological Safety of Fat Grafting After Breast-Conserving Therapy: A Prospective Study. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(3):776-81.
406. Gennari R, Griguolo G, Dieci MV, Guarneri V, Tavaniello B, Sibilio A, et al. Fat grafting for breast cancer patients: From basic science to clinical studies. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016;42(8):1088-102.
407. Krumboeck A, Giovanoli P, Plock JA. Fat grafting and stem cell enhanced fat grafting to the breast under oncological aspects--recommendations for patient selection. *Breast*. 2013;22(5):579-84.
408. Eriksson M, Anveden L, Celebioglu F, Dahlberg K, Meldahl I, Lagergren J, et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast cancer research and treatment*. 2013;142(3):591-601.
409. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Nos C, Falcou MC. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(7):1702-9.
410. Barreau-Pouhaer L, Le MG, Rietjens M, Arriagada R, Contesso G, Martins R, et al. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer*. 1992;70(5):1145-51.
411. Evans GR, Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, Robb GL, et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plastic and reconstructive surgery*. 1995;96(5):1111-5; discussion, 6-8.
412. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(1):56-8; discussion 9-60.
413. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;49(3):713-21.
414. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;114(4):950-60.
415. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;112(2):467-76.

416. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(3):877-81.
417. Alderman AK, Wilkins EG, Kim HM, Lowery JC. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(7):2265-74.
418. Allweis TM, Boisvert ME, Otero SE, Perry DJ, Dubin NH, Priebe DA. Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. *American journal of surgery*. 2002;183(3):218-21.
419. Mortenson MM, Schneider PD, Khatri VP, Stevenson TR, Whetzel TP, Sommerhaug EJ, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, initiation of adjuvant chemotherapy is not delayed. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;139(9):988-91.
420. Taylor CW, Kumar S. The effect of immediate breast reconstruction on adjuvant chemotherapy. *Breast*. 2005;14(1):18-21.
421. Wilson CR, Brown IM, Weiller-Mithoff E, George WD, Doughty JC. Immediate breast reconstruction does not lead to a delay in the delivery of adjuvant chemotherapy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(6):624-7.
422. Rogers NE, Allen RJ. Radiation effects on breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(6):1919-24; discussion 25-6.
423. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;108(1):78-82.
424. Tran NV, Evans GR, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, et al. Postoperative adjuvant irradiation: effects on transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(2):313-7; discussion 8-20.
425. Taghizadeh R, Moustaki M, Harris S, Roblin P, Farhadi J. Does post-mastectomy radiotherapy affect the outcome and prevalence of complications in immediate DIEP breast reconstruction? A prospective cohort study. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2015;68(10):1379-85.
426. Mani M, Wang T, Harris P, James S. Breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap is a reliable alternative in slim patients. *Microsurgery*. 2016;36(7):552-8.
427. Atisha DM, Rushing CN, Samsa GP, Locklear TD, Cox CE, Shelley Hwang E, et al. A national snapshot of satisfaction with breast cancer procedures. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(2):361-9.
428. Pusic AL, Matros E, Fine N, Buchel E, Gordillo GM, Hamill JB, et al. Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;Jco2016699561.
429. Fischer JP, Wes AM, Nelson JA, Basta M, Rohrbach JI, Wu LC, et al. Propensity-matched, longitudinal outcomes analysis of complications and cost: comparing abdominal free flaps and implant-based breast reconstruction. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(2):303-12.

430. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery--a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2002;38(14):1860-70.
431. Brorson H. From lymph to fat: complete reduction of lymphoedema. *Phlebology*. 2010;25 Suppl 1:52-63.
432. Patel KM, Lin CY, Cheng MH. A Prospective Evaluation of Lymphedema-Specific Quality-of-Life Outcomes Following Vascularized Lymph Node Transfer. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(7):2424-30.
433. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. Review of current surgical treatments for lymphedema. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(4):1195-201.
434. Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. *Gland surgery*. 2017;6(2):169-84.
435. Granados R, Lumbreras EM, Delgado M, Aramburu JA, Tardio JC. Cytological Diagnosis of Bilateral Breast Implant-Associated Lymphoma of the ALK-Negative Anaplastic Large-Cell Type. Clinical Implications of Peri-Implant Breast Seroma Cytological Reporting. *Diagnostic cytopathology*. 2016;44(7):623-7.
436. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(2):160-8.
437. 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(5):877-81.
438. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1997;337(14):956-62.
439. EBCTCG, Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, 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. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
440. EBCTCG, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.
441. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;Jco2016720722.
442. Grantzau T, Thomsen MS, Vaeth M, Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;111(3):366-73.
443. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast cancer research and treatment*. 2001;68(3):199-210.
444. Erven K, Weltens C, Nackaerts K, Fieuws S, Decramer M, Lievens Y. Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(2):701-7.



445. Blom Goldman U, Svane G, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Long-term functional and radiological pulmonary changes after radiation therapy for breast cancer. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2014;53(10):1373-9.
446. Lundstedt D, Gustafsson M, Steineck G, Sundberg A, Wilderang U, Holmberg E, et al. Radiation Therapy to the Plexus Brachialis in Breast Cancer Patients: Analysis of Paresthesia in Relation to Dose and Volume. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;92(2):277-83.
447. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The lancet oncology*. 2013;14(11):1086-94.
448. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(5):1207-19.
449. Badiyan SN, Shah C, Arthur D, Khan AJ, Freedman G, Poppe MM, et al. Hypofractionated regional nodal irradiation for breast cancer: examining the data and potential for future studies. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;110(1):39-44.
450. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2003;39(12):1690-7.
451. 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. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2001;37(12):1537-44.
452. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2015;16(3):266-73.
453. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(10):971-7.
454. Tinterri C, Gatzemeier W, Zanini V, Regolo L, Pedrazzoli C, Rondini E, et al. Conservative surgery with and without radiotherapy in elderly patients with early-stage breast cancer: a prospective randomised multicentre trial. *Breast*. 2009;18(6):373-7.
455. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2382-7.
456. Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A, Gentilini MA, Zanini V, Regolo L, et al. Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55-75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(2):408-15.
457. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015;16(1):47-56.

458. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):963-8.
459. Hickey BE, James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, et al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;7:Cd003860.
460. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(6):513-20.
461. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *The lancet oncology*. 2006;7(6):467-71.
462. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(15):1143-50.
463. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;75(1):9-17.
464. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9735):91-102.
465. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The lancet oncology*. 2013;14(13):1269-77.
466. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2013.
467. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;94(3):264-73.
468. Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Tereffe W, et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(3):782-7.
469. Goulart J, Truong P, Woods R, Speers CH, Kennecke H, Nichol A. Outcomes of node-negative breast cancer 5 centimeters and larger treated with and without postmastectomy radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(3):758-64.
470. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Annals of surgery*. 2004;239(2):232-7.

471. Huang O, Wang L, Shen K, Lin H, Hu Z, Liu G, et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast cancer research and treatment*. 2008;107(3):379-87.
472. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1999;35(9):1320-5.
473. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86(5):860-6.
474. Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*. 2002;9(9):924-8.
475. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(4):317-27.
476. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(4):307-16.
477. Budach W, Bolke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Kramling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update. *Radiation oncology (London, England)*. 2015;10:258.
478. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(4):314-20.
479. Thorsen LB, Thomsen MS, Berg M, Jensen I, Josipovic M, Overgaard M, et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2014;53(8):1027-34.
480. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(11):987-98.
481. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(3):235-43.
482. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;93(4):845-53.
483. Yeung R, Conroy L, Long K, Walrath D, Li H, Smith W, et al. Cardiac dose reduction with deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. *Radiation oncology (London, England)*. 2015;10:200.
484. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK, Wasiak J. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. *Journal of medical radiation sciences*. 2015;62(1):66-73.

485. Hojris 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(9188):1425-30.
486. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjogren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(4):380-6.
487. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Rutgers EJ, Versteegh MI, Visser O, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute.* 2014;106(8).
488. Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2016;94(3):478-92.
489. Warnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(32):3613-8.
490. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* 2010;2010(41):162-77.
491. Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2015;114(1):50-5.
492. Gupta S, King WD, Korzeniowski M, Wallace DL, Mackillop WJ. The Effect of Waiting Times for Postoperative Radiotherapy on Outcomes for Women Receiving Partial Mastectomy for Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2016;28(12):739-49.
493. Bourcier C, Kerns S, Gourgou S, Lemanski C, Gutowski M, Fenoglio P, et al. Concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy: final results of the CO-HO-RT phase II randomized trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2016;27(3):474-80.
494. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The lancet oncology.* 2010;11(2):174-83.
495. Bergh J, Pritchard KI, Cameron D. Sisyphean Efforts: Establishing the Correct Risk-Benefit Balance for Adjuvant Therapies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(9):895-7.
496. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thurlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(9):927-35.
497. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine.* 2017;377(19):1836-46.

498. EBCTCG. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The New England journal of medicine. 1988;319(26):1681-92.
499. EBCTCG. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1992;339(8785):71-85.
500. EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1998;351(9114):1451-67.
501. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, Fornander T, Adolfsson J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. Breast cancer research and treatment. 2012;133(1):367-73.
502. van de Water W, Bastiaannet E, Hille ET, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, Seynaeve CM, et al. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. The oncologist. 2012;17(1):55-63.
503. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013;381(9869):805-16.
504. Gray RR, Handley K, Bowden SJ. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. . Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15 May 20 Supplement):2013:5.
505. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2003;86(3-5):255-63.
506. Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341-52.
507. Ryden L, Heibert Arnlin M, Vitols S, Hoistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. Breast. 2016;26:106-14.
508. Josefsson ML, Leinster SJ. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. Breast. 2010;19(2):76-83.
509. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet. 2002;359(9324):2131-9.
510. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(26):2747-57.

511. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4261-71.
512. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(17):1299-309.
513. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(17):1262-71.
514. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):718-21.
515. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(24):1845-53.
516. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(12):1965-71.
517. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *The New England journal of medicine*. 2016;375(3):209-19.
518. Saad F, Adachi JD, Brown JP, Canning LA, Gelmon KA, Josse RG, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5465-76.
519. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):6931-40.
520. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(6):910-7.
521. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2006;100(3):273-84.
522. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al. 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(9574):1711-23.

523. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(24):4621-7.
524. Yan J, Kong LY, Hu J, Gabrusiewicz K, Dibra D, Xia X, et al. FGL2 as a Multimodality Regulator of Tumor-Mediated Immune Suppression and Therapeutic Target in Gliomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(8).
525. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjold B, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(7):895-904.
526. Francis PA, Regan MM, Fleming GF. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1673.
527. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(7):679-91.
528. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(2):313-20.
529. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;371(2):107-18.
530. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1027-37.
531. Papakonstantinou A, Foukakis T, Rodriguez-Wallberg KA, Bergh J. Is Estradiol Monitoring Necessary in Women Receiving Ovarian Suppression for Breast Cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1573-9.
532. Rosendahl M, Ahlgren J, Andersen J, Bergh J, Blomquist C, Lidbrink E, et al. The risk of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer is related to inter-individual variations in chemotherapy-induced leukocyte nadir in young patients: data from the randomised SBG 2000-1 study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(18):3198-204.
533. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *American journal of clinical oncology*. 2007;30(2):126-32.
534. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;352(22):2302-13.
535. Davis AL, Klitus M, Mintzer DM. Chemotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatment: the effect of the addition of taxanes. *Clinical breast cancer*. 2005;6(5):421-4.

536. Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC cancer*. 2008;8:56.
537. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116(4):791-8.
538. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;10:Cd007847.
539. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(6):478-88.
540. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1268-73.
541. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *The lancet oncology*. 2011;12(1):21-9.
542. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10021):849-56.
543. Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M, Cunningham L, Studts J, McGrath P, et al. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer*. 1998;82(9):1682-91.
544. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(11):2737-44.
545. Mourits MJ, Bockermann I, de Vries EG, van der Zee AG, ten Hoor KA, van der Graaf WT, et al. Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *British journal of cancer*. 2002;86(10):1546-50.
546. Marino JL, Saunders CM, Emery LI, Green H, Doherty DA, Hickey M. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(3):267-74.
547. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, Andrykowski M. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncology nursing forum*. 2002;29(3):E16-25.
548. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(4):Cd002978.
549. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.



550. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(7):533-5.
551. Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, Hunter MS, Kieffer JM, Stuiver MM, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4124-33.
552. Liljegren A, Gunnarsson P, Landgren BM, Robeus N, Johansson H, Rotstein S. Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(3):791-8.
553. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalan J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(9):Cd004923.
554. Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnough B, Murad MH, et al. SSRI for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of general internal medicine*. 2014;29(1):204-13.
555. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059-63.
556. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Tons JH, Adriaansz S, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3862-8.
557. L'Esperance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(5):1461-74.
558. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(35):5147-52.
559. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Cedergren I, Selinus I. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(1 Pt 1):85-92.
560. Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981;98(1):73-80.
561. Melamed M, Castano E, Notides AC, Sasson S. Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estriol. *Mol Endocrinol*. 1997;11(12):1868-78.
562. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):CD001500.
563. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas*. 1981;3(3-4):321-7.

564. Cano A, Estevez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(10):1130-9.
565. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17(4):584-7.
566. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):556-62.
567. Akrivis C, Varras M, Thodos A, Hadjopoulos G, Bellou A, Antoniou N. Action of 25 microg 17beta-oestradiol vaginal tablets in the treatment of vaginal atrophy in Greek postmenopausal women; clinical study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(4):229-34.
568. Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas*. 1991;14(1):23-31.
569. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienooestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23(3):259-63.
570. Ekin M, Yasar L, Savan K, Temur M, Uhri M, Gencer I, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):539-43.
571. EBCTCG, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
572. Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonnetterre J, Cesana B, Coombes RC, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4179-91.
573. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Davies C, Pan H, Peto SR, et al. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: an EBCTCG metaanalysis of 21,000 women in 16 randomised trials. 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS1-01  
University of Oxford, MRC Population Health Research Unit 2017.
574. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(5):1858-69.
575. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(11):3374-88.

576. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Caputo J, Rodenhuis S, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3214-23.
577. Hanrahan EO, Broglio K, Frye D, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma: follow-up at 12 years. *Cancer*. 2006;106(11):2327-36.
578. Leonard RC, Lind M, Twelves C, Coleman R, van Belle S, Wilson C, et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(14):1076-83.
579. Moore HC, Green SJ, Gralow JR, Bearman SI, Lew D, Barlow WE, et al. Intensive dose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-risk operable breast cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1677-82.
580. Wilking N, Lidbrink E, Wiklund T, Erikstein B, Lindman H, Malmstrom P, et al. Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(4):694-700.
581. Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4522-9.
582. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Asola R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2009;10(12):1145-51.
583. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4963-70.
584. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast cancer research and treatment*. 2015;151(2):251-9.
585. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3197-204.
586. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO, Brandberg Y, Wallberg B, Fornander T, et al. Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;316(18):1888-96.

587. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1863-72.
588. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(24):1845-54.
589. Lemos Duarte I, da Silveira Nogueira Lima JP, Passos Lima CS, Deeke Sasse A. Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *Breast*. 2012;21(3):343-9.
590. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3187-205.
591. Renner P, Milazzo S, Liu JP, Zwahlen M, Birkmann J, Horneber M. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;10:Cd007913.
592. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299(8):914-24.
593. Seidman AD, Aapro M. Incorporating oral capecitabine into the treatment of breast cancer. Introduction. *The oncologist*. 2002;7 Suppl 6:1-3.
594. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(12):2812-23.
595. Zhang ZC, Xu QN, Lin SL, Li XY. Capecitabine in Combination with Standard (Neo)Adjuvant Regimens in Early Breast Cancer: Survival Outcome from a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one*. 2016;11(10):e0164663.
596. Toi M ea. Symposium S1-07. Programs and Abstracts of the San Antonio Breast Cancer2015.
597. Jiang Y, Yin W, Zhou L, Yan T, Zhou Q, Du Y, et al. First efficacy results of capecitabine with anthracycline- and taxane-based adjuvant therapy in high-risk early breast cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(3):e32474.
598. Biagi JJ, Raphael, M., King, W. D., Kong, W., Booth, C. M., Mackillop, W. J. The effect of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis: *Journal of Clinical Oncology*; 2011. 1128 p.
599. Gagliato Dde M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(8):735-44.
600. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (New York, NY)*. 1987;235(4785):177-82.

601. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(3):737-44.
602. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;4:Cd006243.
603. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017.
604. Horio A, Fujita T, Hayashi H, Hattori M, Kondou N, Yamada M, et al. High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers. *International journal of clinical oncology*. 2012;17(2):131-6.
605. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2011;117(24):5461-8.
606. Rodrigues MJ, Peron J, Frenel JS, Vano YA, Wassermann J, Debled M, et al. Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(4):916-24.
607. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;354(8):809-20.
608. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(8):741-8.
609. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9555):29-36.
610. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8.
611. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium - December 5-9, 2017* 2017.
612. Conte P, Bisagni G, Frassoldati A, Brandes A, Anselmi E, Giotta F, et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: results of the phase III multicentric Italian Short-HER Study. *ASCO Annual Meeting 2017; Chicago, USA*.
613. Perez EA, Jenkins RB, Dueck AC, Wiktor AE, Bedroske PP, Anderson SK, et al. C-MYC alterations and association with patient outcome in early-stage HER2-positive breast cancer from the north central cancer treatment group N9831 adjuvant trastuzumab trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):651-9.
614. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83.

615. Perez EA, Holmes E, de Azambuja E, Dueck A, Baselga J, Viale G, et al. Disease-free survival (DFS) in the lapatinib alone arm and expanded results of the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). ESMO; Madrid2014.
616. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(10):933-42.
617. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *The New England journal of medicine*. 1998;339(6):357-63.
618. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(1):10-7.
619. Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(15):3219-24.
620. Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(17):4841-9.
621. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(3):509-18.
622. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(6):708-14.
623. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(2):398-405.
624. Kristensen B, Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Bjerregaard B, et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2008;47(4):740-6.
625. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1353-61.
626. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009;361(8):756-65.
627. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):433-43.

628. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(7):513-23.
629. Compston J. Safety of long-term denosumab therapy for osteoporosis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(7):485-7.
630. Brown JP FS GN, Beck Jensen JE, Pannacciulli N, Roux C, Smith S, Törring O, Valter I, Wagman RB, Wang AT, Cummings SR. Discontinuation of Denosumab and associated vertebral fracture incidence: Analysis from FREEDOM and its extension. ASBMR; Atlanta GA, USA, 20162016.
631. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32(6):1291-6.
632. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016;31(1):16-35.
633. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):568-72.
634. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Dickman P, Cnattingius S, et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast cancer research and treatment*. 2013;139(1):183-92.
635. Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. *Cancer*. 2015;121(12):2072-7.
636. Socialstyrelsen. Pregnancies, deliveries and newborn infants. The Swedish Medical Birth Register 1973-2014. Assisted reproduction, treatment 1991-2013 2015-12-17. Report No.
637. Johansson AL. Pregnancy and breast cancer: Risk patterns, tumour characteristics and prognosis Stockholm: Karolinska Institutet; 2016.
638. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2532-9.
639. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology*. 1994;191(1):245-8.
640. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med*. 2003;22(5):491-7; quiz 8-9.
641. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstetrics & gynecology science*. 2013;56(3):143-59.
642. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):321-8.
643. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi CJ, Karellas A. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology*. 2008;246(2):434-43.

644. Rimawi BH, Green V, Lindsay M. Fetal Implications of Diagnostic Radiation Exposure During Pregnancy: Evidence-based Recommendations. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2016;59(2):412-8.
645. Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol*. 1991;35(6):676-86.
646. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106(2):237-46.
647. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(18):3158-68.
648. Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. *Breast disease*. 2015;35(3):157-66.
649. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA oncology*. 2015;1(8):1145-53.
650. Patenaude Y, Pugash D, Lim K, Morin L, Lim K, Bly S, et al. The use of magnetic resonance imaging in the obstetric patient. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(4):349-63.
651. Committee Opinion No. 656: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):e75-80.
652. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG, Jr., Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37(3):501-30.
653. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(1):99-101.
654. Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol*. 1999;72(860):773-80.
655. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging Pregnant and Lactating Patients. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2015;35(6):1751-65.
656. McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, Braun NN, Regner DM, Brown DL, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(4):909-17; discussion 17-8.
657. Needleman S, Powell M. Radiation hazards in pregnancy and methods of prevention. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2016;33:108-16.
658. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *The lancet oncology*. 2005;6(5):328-33.
659. Greskovich JF, Jr., Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol*. 2000;27(6):633-45.
660. Woitek R, Prayer D, Hojreh A, Helbich T. Radiological staging in pregnant patients with cancer. *ESMO open*. 2016;1(1):e000017.
661. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2010;16(1):76-82.



662. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *The lancet oncology*. 2012;13(9):887-96.
663. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1824-34.
664. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology*. 1986;64(6):790-4.
665. Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. *British journal of anaesthesia*. 2011;107 Suppl 1:i72-8.
666. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, Azim HA, Jr., Amant F. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecological surgery*. 2014;11(4):279-84.
667. Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, Azim HA, Jr., Sarno MA, Galimberti V, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast*. 2013;22(5):657-60.
668. Caragacianu DL, Mayer EL, Chun YS, Caterson S, Bellon JR, Wong JS, et al. Immediate breast reconstruction following mastectomy in pregnant women with breast cancer. *Journal of surgical oncology*. 2016;114(2):140-3.
669. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(1):78-83.
670. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(9):1348-51.
671. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, Troyan S, Rhei E, Economy KE, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(8):2506-11.
672. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(7):1202-8.
673. Pruthi S, Haakenson C, Brost BC, Bryant K, Reid JM, Singh R, et al. Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer-implications for use in pregnancy. *American journal of surgery*. 2011;201(1):70-5.
674. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *The breast journal*. 2008;14(3):250-4.
675. Donnelly EH, Smith JM, Farfan EB, Ozcan I. Prenatal radiation exposure: background material for counseling pregnant patients following exposure to radiation. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2011;5(1):62-8.
676. Mazonakis M, Tzedakis A, Damilakis J. Monte Carlo Simulation of Radiotherapy for Breast Cancer in Pregnant Patients: How to Reduce the Radiation Dose and Risks to Fetus? *Radiation protection dosimetry*. 2016.
677. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer treatment reviews*. 2001;27(1):1-7.

678. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
679. Esposito S, Tenconi R, Preti V, Groppali E, Principi N. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine*. 2016;95(38):e4899.
680. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *The lancet oncology*. 2012;13(3):256-64.
681. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):658.e1-8.
682. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM, Milbourne A, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2014;16(6):500.
683. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(3):781-7.
684. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, Palla SL, Kuerer HM, Perkins GH, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *The oncologist*. 2013;18(4):369-76.
685. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA oncology*. 2016;2(3):322-9.
686. Ngu SF, Ngan HY. Chemotherapy in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2016;33:86-101.
687. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, Halaska M, Heyns L, Van Bree R, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(10):1338-45.
688. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(9):1456-64.
689. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecologic oncology*. 2010;119(3):594-600.
690. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, Heyns L, de Bruijn E, de Hoon J, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2011;18(1):57-63.
691. Lambertini M, Kamal NS, Peccatori FA, Del Mastro L, Azim HA, Jr. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14(9):1395-408.
692. NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. *NTP monograph*. 2013(2):i-214.

693. Jacquin JP, Jones S, Magne N, Chapelle C, Ellis P, Janni W, et al. Docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer. Consistency of effect independent of nodal and biomarker status: a meta-analysis of 14 randomized clinical trials. *Breast cancer research and treatment*. 2012;134(3):903-13.
694. Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alvarez RH, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2015;1(9):1311-8.
695. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zografos CG, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Clinical breast cancer*. 2013;13(1):16-23.
696. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1267-72.
697. Azim HA, Jr., Metzger-Filho O, de Azambuja E, Loibl S, Focant F, Gresko E, et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(1):387-91.
698. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*. 2004;13(6):446-51.
699. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertil Steril*. 2004;81(4):1158-9; author reply 9.
700. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast cancer research and treatment*. 2008;108(3):333-8.
701. Verkooijen HM, Lim GH, Czene K, Bhalla V, Chow KY, Yap KP, et al. Effect of childbirth after treatment on long-term survival from breast cancer. *The British journal of surgery*. 2010;97(8):1253-9.
702. Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(1):74-83.
703. Luo M, Zeng J, Li F, He L, Li T. Safety of pregnancy after surgical treatment for breast cancer: a meta-analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(8):1366-72.
704. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, Polyzos NP, Dimitriadis C, Tsalis K, et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstetrical & gynecological survey*. 2010;65(12):786-93.
705. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2008;47(4):545-9.
706. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):73-9.
707. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast cancer research and treatment*. 2013;142(1):177-85.
708. Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast cancer research and treatment*. 2011;129(2):309-17.
709. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *The oncologist*. 2011;16(11):1547-51.

710. Winther JF, Olsen JH, Wu H, Shyr Y, Mulvihill JJ, Stovall M, et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(1):27-33.
711. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a population-based cohort study from Sweden. *PLoS medicine*. 2006;3(9):e336.
712. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Norgard B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *British journal of cancer*. 2006;94(1):142-6.
713. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD, Lund MW, Higgins SA. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2005;11(5):399-403.
714. Waks AG, Partridge AH. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2016;14(3):355-63.
715. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, Dang CT, Yardley DA, Moy B, et al. Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial). *Breast cancer research and treatment*. 2015;151(3):589-96.
716. Sonmezer M, Turkcuoglu I, Coskun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2125.e9-11.
717. Rodriguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, Thurin-Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(9):1015-26.
718. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):78-86.
719. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2015;372(10):923-32.
720. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(12):2408-19.
721. Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2016;2(1):65-73.
722. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126(1):187-95.
723. Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(3):808-15.e1.

724. Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(10):6419-29.
725. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):292-9.
726. McNaught J, Reid RL, Provencher DM, Lea RH, Jeffrey JF, Oza A, et al. Progesterone-only and non-hormonal contraception in the breast cancer survivor: Joint Review and Committee Opinion of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Society of Gynecologic Oncologists of Canada. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2006;28(7):616-39.
727. Guth U, Huang DJ, Bitzer J, Tirri BF, Moffat R. Contraception counseling for young breast cancer patients: A practical needs assessment and a survey among medical oncologists. *Breast*. 2016;30:217-21.
728. Patel A, Schwarz EB. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. *Contraception*. 2012;86(3):191-8.
729. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. Best practice & research *Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(3):379-90.
730. Jacobson MH, Mertens AC, Spencer JB, Manatunga AK, Howards PP. Menses resumption after cancer treatment-induced amenorrhea occurs early or not at all. *Fertil Steril*. 2016;105(3):765-72.e4.
731. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. Relationship between reproductive history, anthropometrics, lifestyle factors, and the likelihood of persistent chemotherapy-related amenorrhea in women with premenopausal breast cancer. *Fertil Steril*. 2012;97(1):154-9.
732. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(18):3355-77.
733. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2011 - Cancerförekomst i Sverige 2011. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012.
734. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast cancer research and treatment*. 2010;124(3):801-7.
735. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2038-45.
736. Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L, Li D, Silliman RA, McCarthy EP. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(12):1570-7.
737. Louwman WJ, Vulto JC, Verhoeven RH, Nieuwenhuijzen GA, Coebergh JW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2007;43(15):2242-52.

738. Dolmans MM, Demylle D, Martinez-Madrid B, Donnez J. Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertil Steril*. 2005;83(4):897-901.
739. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1683-90.
740. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(6):1006-16.
741. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(7):550-6.
742. Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;45(3):313-25.
743. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrada S, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004;101(6):1302-10.
744. Durbecq V, Ameye L, Veys I, Paesmans M, Desmedt C, Sirtaine N, et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant "luminal-B" tumours associated with aggressive characteristics. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008;67(1):80-92.
745. Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer*. 2004;100(9):1807-13.
746. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(7):885-92.
747. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS medicine*. 2006;3(3):e25.
748. Linsell L, Burgess CC, Ramirez AJ. Breast cancer awareness among older women. *British journal of cancer*. 2008;99(8):1221-5.
749. Moser K, Patnick J, Beral V. Do women know that the risk of breast cancer increases with age? *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2007;57(538):404-6.
750. Siahpush M, Singh GK. Sociodemographic variations in breast cancer screening behavior among Australian women: results from the 1995 National Health Survey. *Preventive medicine*. 2002;35(2):174-80.
751. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast*. 2002;11(3):228-35.
752. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3580-7.
753. Busch E, Kemeny M, Fremgen A, Osteen RT, Winchester DP, Clive RE. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer*. 1996;78(1):101-11.
754. DeMichele A, Putt M, Zhang Y, Glick JH, Norman S. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer*. 2003;97(9):2150-9.

755. Enger SM, Thwin SS, Buist DS, Field T, Frost F, Geiger AM, et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(27):4377-83.
756. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;192(6):698-707.
757. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2750-6.
758. Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Blanchette C, Deschenes L. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer*. 1999;85(5):1104-13.
759. Lavelle K, Todd C, Moran A, Howell A, Bundred N, Campbell M. Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women > or =65 years. *British journal of cancer*. 2007;96(8):1197-203.
760. Wyld L, Garg DK, Kumar ID, Brown H, Reed MW. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *British journal of cancer*. 2004;90(8):1486-91.
761. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *The New England journal of medicine*. 1999;341(27):2061-7.
762. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(22):2720-6.
763. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(21):2750-6.
764. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(19):1580-4.
765. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(23):1766-70.
766. Hershman DL, Buono D, McBride RB, Tsai WY, Joseph KA, Grann VR, et al. Surgeon characteristics and receipt of adjuvant radiotherapy in women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(3):199-206.
767. Silliman RA, Demissie S, Troyan SL. The care of older women with early-stage breast cancer: what is the role of surgeon gender? *Medical care*. 1999;37(10):1057-67.
768. Extermann M. Management issues for elderly patients with breast cancer. *Current treatment options in oncology*. 2004;5(2):161-9.
769. Kemeny MM. Surgery in older patients. *Semin Oncol*. 2004;31(2):175-84.
770. Samain E, Schauvliege F, Deval B, Marty J. Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;46(2):115-20.
771. de Haes JC, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2003;39(7):945-51.
772. Gori J, Castano R, Engel H, Toziano M, Fischer C, Maletti G. Conservative treatment vs. mastectomy without radiotherapy in aged women with breast cancer--a prospective and randomized trial. *Zentralblatt fur Gynakologie*. 2000;122(6):311-7.

773. Figueiredo MI, Cullen J, Hwang YT, Rowland JH, Mandelblatt JS. Breast cancer treatment in older women: does getting what you want improve your long-term body image and mental health? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(19):4002-9.
774. Sandison AJ, Gold DM, Wright P, Jones PA. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *The British journal of surgery*. 1996;83(7):994-6.
775. Bleicher RJ, Abrahamse P, Hawley ST, Katz SJ, Morrow M. The influence of age on the breast surgery decision-making process. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(3):854-62.
776. Martelli G, Miceli R, Costa A, Coradini D, Zurrada S, Piromalli D, et al. Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study. *Cancer*. 2008;112(3):481-8.
777. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(3):337-44.
778. DiFronzo LA, Hansen NM, Stern SL, Brennan MB, Giuliano AE. Does sentinel lymphadenectomy improve staging and alter therapy in elderly women with breast cancer? *Annals of surgical oncology*. 2000;7(6):406-10.
779. McMahan LE, Gray RJ, Pockaj BA. Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? *American journal of surgery*. 2005;190(3):366-70.
780. Kenny FS, Robertson, J. F. R., Ellis, I. O., Elston, C.W., Blamey, R. W. Long-term follow-up of elderly patients randomized to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast cancer. *The Breast*. 1998;7:335-39.
781. Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *The British journal of surgery*. 2004;91(6):699-704.
782. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Sutcliffe R, Quilliam J, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1994;20(3):207-14.
783. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(3):414-20.
784. Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjovall M, Arnesson LG, Emdin SO, Fornander T, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *The British journal of surgery*. 2003;90(9):1093-102.
785. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(10):963-70.
786. Swanson RS, Sawicka J, Wood WC. Treatment of carcinoma of the breast in the older geriatric patient. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1991;173(6):465-9.



787. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R, Wallach P, Balducci L. Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1994;42(2):150-2.
788. Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaji GV, Casey L, Greenberg HM, DelRegato JA. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;39(5):1125-9.
789. Deutsch M. Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. *American journal of clinical oncology*. 2002;25(1):48-9.
790. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1081-92.
791. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
792. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366(9484):455-62.
793. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thurlimann B, Mouridsen H, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(12):1972-9.
794. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast cancer research and treatment*. 2007;101(1):113-21.
795. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14(1):193-212, x-xi.
796. Ibrahim NK, Buzdar AU, Asmar L, Theriault RL, Hortobagyi GN. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: the M.D. Anderson experience, with long-term follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2000;11(12):1597-601.
797. Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(8):1709-17.
798. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet*. 2004;364(9437):858-68.
799. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *Breast*. 2007;16 Suppl 2:S159-65.
800. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2757-64.
801. Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008;371(9606):29-40.

802. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):729-35.
803. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1659-72.
804. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1673-84.
805. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The oncologist*. 2008;13(6):620-30.
806. Chavez-Macgregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(33):4222-8.
807. Todd M, Shoag M, Cadman E. Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1983;1(6):406-8.
808. Cold S, Jensen NV, Brincker H, 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1993;29A(8):1146-52.
809. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3302-8.
810. Foukakis T, Fornander T, Lekberg T, Hellborg H, Adolfsson J, Bergh J. Age-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 years longitudinal data from a population-based cancer registry in Stockholm, Sweden. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(2):553-60.
811. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):456-63.
812. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(1):16-33.
813. Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast*. 2013;22(3):203-10.
814. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v15-9.

815. Foukakis T, Astrom G, Lindstrom L, Hatschek T, Bergh J. When to order a biopsy to characterise a metastatic relapse in breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 10:x349-53.
816. Karlsson E, Appलगren J, Solterbeck A, Bergenheim M, Alvariza V, Bergh J. Breast cancer during follow-up and progression - A population based cohort on new cancers and changed biology. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(17):2916-24.
817. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
818. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2596-606.
819. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
820. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4883-90.
821. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(18):1285-91.
822. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. 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.
823. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(14):3357-66.
824. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(2):453-61.
825. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1399-411.

826. Lonning PE, Geisler J. Experience with exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2008;4(7):987-97.
827. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(6):520-9.
828. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1605-13.
829. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(30):4594-600.
830. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feldt D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4530-5.
831. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feldt D, Dewar JA, Jasiowka M, Hewson N, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3781-7.
832. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
833. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1919-25.
834. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(5):435-44.
835. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(2):343-53.
836. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *British journal of cancer*. 2004;90(3):590-4.
837. Johnston SR. Clinical efforts to combine endocrine agents with targeted therapies against epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor 2 and mammalian target of rapamycin in breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(3 Pt 2):1061s-8s.

838. Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, Brodt ZN, Murphy CJ, Holz MK. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(10):6361-9.
839. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(22):2718-24.
840. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The lancet oncology*. 2015;16(1):25-35.
841. Finn RS, et al. Overall Survival Results From the Randomized Phase 2 Study of Palbociclib in Combination With Letrozole vs Letrozole Alone for First-Line Treatment of ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-1; TRIO-18) ASCO Annual Meeting 2017.
842. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(20):1925-36.
843. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):209-19.
844. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(18):1738-48.
845. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;Jco2017737585.
846. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *The lancet oncology*. 2013;14(10):989-98.
847. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(25):2961-8.
848. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(17):1174-81.
849. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(10):3439-60.

850. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrcic-Krmpotic Z, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1707-15.
851. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(5):1413-24.
852. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2144-9.
853. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. The French Epirubicin Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(2):305-12.
854. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(4):724-33.
855. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2341-54.
856. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(3):440-9.
857. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(10):1527-34.
858. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, Smith J, Tattersall MH, Olver IN, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2355-64.
859. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonnetterre ME, Delozier T, et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2004;91(8):1466-71.

860. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, Leys RB, et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):7081-8.
861. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(14):3114-21.
862. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8322-30.
863. Luck H, Thomssen C, Untch M, et al. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC): Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC) ASCO Annual meeting; New Orleans: A Study of the AGO Breast Cancer Group; 2000.
864. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(6):968-75.
865. Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(3):CD003366.
866. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5542-51.
867. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lonn S, Bengtsson NO, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1999;35(8):1194-201.
868. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(1):69-74.
869. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1642-9.
870. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;358(16):1663-71.

871. Jones S, Winer E, Vogel C, Laufman L, Hutchins L, O'Rourke M, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(10):2567-74.
872. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7794-803.
873. Liu Y, Ye G, Yan D, Zhang L, Fan F, Feng J. Role of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer: a metaanalysis of randomized clinical trials: *Oncotarget*; 2017. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/).
874. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015.
875. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3950-7.
876. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(6):899-908.
877. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholtz JM, Erazo A, Lluch A, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(19):3893-901.
878. Smith IE, Talbot DC. Cisplatin and its analogues in the treatment of advanced breast cancer: a review. *British journal of cancer*. 1992;65(6):787-93.
879. Perez EA. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *The oncologist*. 2004;9(5):518-27.
880. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2014;144(2):223-32.
881. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914-23.
882. Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP, Pelz CJ, Fay JW, Fields KK, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(5):1870-9.
883. Ljungman P, Bjorkstrand B, Fornander T, Hoglund M, Juliusson G, Lindman H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with responding stage IV breast cancer. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(5):445-8.



884. Rahman ZU, Frye DK, Buzdar AU, Smith TL, Asmar L, Champlin RE, et al. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(10):3171-7.
885. Crump M, Gluck S, Tu D, Stewart D, Levine M, Kirkbride P, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast cancer: NCIC MA.16. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(1):37-43.
886. Lotz JP, Cure H, Janvier M, Asselain B, Morvan F, Legros M, et al. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer patients: final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(1):71-80.
887. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *The New England journal of medicine*. 2000;342(15):1069-76.
888. Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? *Lancet*. 2000;355(9208):944-5.
889. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2639-48.
890. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4265-74.
891. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(3):264-71.
892. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(2):109-19.
893. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The lancet oncology*. 2013;14(6):461-71.
894. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(8):724-34.

895. Cortes J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(10):2630-5.
896. Assessment report. Perjeta. International non-proprietary name: PERTUZUMAB 2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002547/WC500141004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf).
897. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(12):1999-2006.
898. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(2):141-8.
899. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5529-37.
900. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast*. 2012;21(1):27-33.
901. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast cancer research and treatment*. 2008;112(3):533-43.
902. Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(4):1452-9.
903. Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases--the UK experience. *British journal of cancer*. 2010;102(6):995-1002.
904. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(14):1564-73.

905. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di Leo A, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(14):1574-83.
906. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46.
907. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1124-30.
908. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2585-92.
909. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(19):1783-91.
910. Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azambuja E, et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *Journal of oncology*. 2012;2012:417673.
911. Schneider BP, Wang M, Radovich M, Sledge GW, Badve S, Thor A, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(28):4672-8.
912. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(21):2460-7.
913. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2:CD003474.
914. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(19):3409-22.
915. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(17):1280-92.
916. Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, Liljegren A, Greil R, Voytko NL, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):921-9.

917. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. *Cancer*. 2005;104(6):1158-71.
918. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(12):3345-51.
919. Sinha P, Clements VK, Miller S, Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2005;54(11):1137-42.
920. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(8):2187-94.
921. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(6):776-82.
922. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1992;36(3):201-20.
923. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;22(3):335-44.
924. Tampellini M, Berruti A, Gerbino A, Buniva T, Torta M, Gorzegno G, et al. Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *British journal of cancer*. 1997;75(5):698-702.
925. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(15):2282-90.
926. Bergenfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B, Nielsen D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2011;37(7):549-57.
927. van Walsum GA, de Ridder JA, Verhoef C, Bosscha K, van Gulik TM, Hesselink EJ, et al. Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(10):910-7.
928. Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto S, Tanizawa T. Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes. *International journal of clinical oncology*. 2005;10(2):103-11.
929. Berber B, Ibarra R, Snyder L, Yao M, Fabien J, Milano MT, et al. Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013.
930. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010;5(7):1091-9.

931. Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK, Muhs AG, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast cancer research and treatment*. 2009;115(3):601-8.
932. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S. Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review. *European radiology*. 2013;23(3):797-804.
933. Fromm S, Bartsch R, Rudas M, de Vries A, Wenzel C, Steger GG, et al. Factors influencing the time to development of brain metastases in breast cancer. *Breast*. 2008;17(5):512-6.
934. Ogura M, Mitsumori M, Okumura S, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, et al. Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2003;10(4):349-55.
935. Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Gamma knife radiosurgery in the treatment of patients with single and multiple brain metastases from carcinoma of the breast. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2000;6(2):88-92.
936. Firlik KS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2000;7(5):333-8.
937. Kondziolka D, Kano H, Harrison GL, Yang HC, Liew DN, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *Clinical article. Journal of neurosurgery*. 2011;114(3):792-800.
938. Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(8):1705-11.
939. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *Journal of neuro-oncology*. 2013;112(3):467-72.
940. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(1):48-59.
941. Patientlag 2014:821. In: Socialdepartementet, editor.
942. Socialdepartementet. Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763). Available from: [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag-1982763\\_sfs-1982-763](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag-1982763_sfs-1982-763).
943. Socialdepartementet. En nationell cancerstrategi för framtiden, SOU 2009:11. Stockholm: Fritzes offentliga publikationer; 2009.
944. Socialdepartementet. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30), kap 5, § 7. Available from: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag\\_sfs-2017-30](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag_sfs-2017-30).
945. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucalfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
946. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
947. Sharp L, Finnila K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2013;17(4):429-35.

948. Prochazka M, Granath F, Ekblom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2002;38(11):1520-5.
949. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
950. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
951. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Läkartidningen*. 2005:102.
952. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
953. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(3):297-306.
954. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(11):1732-41.
955. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(2):162-9.
956. Strasser B, Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich CM. Impact of resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(11):2080-90.
957. Bergenthal N, Will A, Streckmann F, Wolkewitz KD, Monsef I, Engert A, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(11):Cd009075.
958. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:Cd006145.
959. Cramp F, James A, Lambert J. The effects of resistance training on quality of life in cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010;18(11):1367-76.
960. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e70.
961. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(8):Cd007566.
962. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(8):Cd008465.
963. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatology and therapy*. 2016;6(2):185-206.

964. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):709-17.
965. Holli K, Hakama M. Effectiveness of routine and spontaneous follow-up visits for breast cancer. *European journal of cancer & clinical oncology*. 1989;25(2):251-4.
966. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(7):961-5.
967. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;271(20):1593-7.
968. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;271(20):1587-92.
969. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Fossati R, Confalonieri C, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(4):Cd001768.
970. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):Cd001768.
971. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996;313(7058):665-9.
972. Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J, et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1999;49(446):705-10.
973. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(6):848-55.
974. Koinberg IL, Fridlund B, Engholm GB, Holmberg L. Nurse-led follow-up on demand or by a physician after breast cancer surgery: a randomised study. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2004;8(2):109-17; discussion 18-20.
975. Koinberg I, Langius-Eklöf A, Holmberg L, Fridlund B. The usefulness of a multidisciplinary educational programme after breast cancer surgery: a prospective and comparative study. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2006;10(4):273-82.
976. Sheppard C, Higgins B, Wise M, Yiangou C, Dubois D, Kilburn S. Breast cancer follow up: a randomised controlled trial comparing point of need access versus routine 6-monthly clinical review. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2009;13(1):2-8.

977. Beaver K, Tysver-Robinson D, Campbell M, Twomey M, Williamson S, Hindley A, et al. Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: randomised equivalence trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:a3147.
978. Beaver K, Williamson S, Chalmers K. Telephone follow-up after treatment for breast cancer: views and experiences of patients and specialist breast care nurses. *Journal of clinical nursing*. 2010;19(19-20):2916-24.
979. Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *British journal of cancer*. 1986;54(3):483-92.
980. Grunfeld E. Optimizing follow-up after breast cancer treatment. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2009;21(1):92-6.
981. Amir Z, Neary D, Luker K. Cancer survivors' views of work 3 years post diagnosis: a UK perspective. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2008;12(3):190-7.
982. Johnsson A, Fornander T, Rutqvist LE, Olsson M. Factors influencing return to work: a narrative study of women treated for breast cancer. *European journal of cancer care*. 2010;19(3):317-23.
983. Kennedy F, Haslam C, Munir F, Pryce J. Returning to work following cancer: a qualitative exploratory study into the experience of returning to work following cancer. *European journal of cancer care*. 2007;16(1):17-25.
984. Hadji P. Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;73(2):156-66.
985. Colzani E, Johansson AL, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J, et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *British journal of cancer*. 2014;110(5):1378-84.
986. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(10):1901-14.
987. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2010;123(3):627-35.
988. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(26):4074-80.
989. Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(26):4052-7.
990. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas*. 2010;66(1):5-15.
991. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(6):611-35.
992. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, Biganzoli L, Claassen S, Decker T, et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(17):3579-87.



993. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
994. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Putti TC, Smeds J, et al. Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Res*. 2006;66(21):10292-301.
995. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(4):262-72.

## KAPITEL 31

# Vårdprogramgruppen

## 31.1. Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

## 31.2. Vårdprogramgruppens medlemmar

*Ordförande*

Jonas Bergh, professor, överläkare, Radiumhemmet/Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, och Karolinska Institutet, Stockholm

*Regionala representanter*

Johan Ahlgren, docent, verksamhetschef, Onkologkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Anne Andersson, med. dr., överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Jan Frisell, professor, överläkare, ordförande SWEB CG, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Anna-Lotta Hallbeck, med. dr., överläkare, Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet och avdelningen för Kirurgi, Ortopedi och Onkologi, Universitetssjukhuset, Linköping

Dan Lundstedt, med. dr., överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Lisa Rydén, professor, överläkare, Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund

*Övriga representanter – kapitelförfattare*

Edward Azavedo, docent, överläkare, Mammografiavdelningen, Röntgenkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Elisabeth Bergsten Nordström, Ordförande BRO, Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation, Sundbyberg

Yvonne Brandberg, professor, psykolog, Institutionen för onkologi/patologi, Karolinska Institutet, Stockholm

Hans Ehrencrona, docent, överläkare, VO Klinisk genetik och biobank, Region Skåne, Lund

Irma Fredriksson, med. dr. överläkare, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Per Hall, professor, överläkare. Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Onkologkliniken, Södersjukhuset.

Mariann Iristo, med. dr., överläkare, Onkologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Barbro Linderholm, docent, överläkare, Onkologiska Kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Niklas Loman, med. dr., överläkare, Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Maria Mani, med. dr., överläkare, Plastikkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Jonas Manjer, professor i cancerepidemiologi, ST-läkare, Plastikkirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus Malmö

Kerstin Sandelin, professor, överläkare, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Sten Stemme, docent, överläkare, Kliniken för patologi-Cytologi Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Yvonne Wengström, professor, leg. onkologisksjuksköterska, Institutionen för neurobiologi Vårdvetenskap och Samhälle för Omvårdnad, Karolinska Institutet

Fredrik Wärnberg, docent, överläkare, Kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

### 31.3. Jäv och andra bindningar

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Stockholm Gotland.

SweBCG har sedan många år på årlig basis uppdaterat jävsdeklarationerna för alla medlemmar. Jävsdeklarationerna för respektive författare finns tillgängliga på SweBCG:s webbplats ([www.swebcg.se](http://www.swebcg.se)). Individuella jävsdeklarationer har tagits in för författare som inte varit medlemmar i SweBCG.

## BILAGA 1

# Kvalitetsdokument för patologi

## Utskärningsanvisningar

### Preparat med cancer (invasiv och in situ)

#### Mastektomi och partiell mastektomi

Preparatets vikt och mått i tre dimensioner noteras. Eventuell hud mäts och beskrives.

Preparatröntgen bör utföras på alla partiella mastektomi preparat. Om inte resektionskanter är tuschade av kirurgerna, tuschas alla ytor med separata färger efter ett angivet schema. Sidokanterna (circumferent yta) kan benämnas laterala, mediala, kraniala och kaudala, eller orienteras efter klockslag. Övriga ytor benämns ventral och dorsal (alternativ ”hudnära” och ”fascial”).

Det är centralt att den kliniska tumörbeskrivningen (tumörstorlek, antal, lokalisering) och eventuell tumörmarkering, kan korreleras och spåras genom den makroskopiska beskrivningen, och därmed till den mikroskopiska diagnosen.

Val av tumörmarkeringsmetod kan göras lokalt i samråd mellan kirurgi, radiologi, onkologi och patologi. Kolindikering är enkel och billig att utföra. Den vägleder kirurg men har nackdelen att den inte syns radiologiskt och kan vara svår att återfinna histopatologiskt. Metallclips har fördelen att synas radiologiskt och även histopatologiskt.

Största makroskopiska tumörstorlek noteras (av 3 dimensioner) och avstånd till dorsal resektionsyta, ventral och sidoresektionsyta noteras.

När tumör ses makroskopiskt tydlig och välavgränsad bäddas lämpligen hela tumörområdet i standardklossar. Standardklossar har fördelen att vara lättillgängliga för kompletterande immunhistokemisk undersökning. Vid stora, diffust utbredda, eller svår avgränsade tumörer, är storsnitt till god hjälp. Storsnitt täcker stora ytor med bibehållna relationer mellan olika strukturer och resektionsytor. Storsnitt är ofta att rekommendera vid oklart tumörfynd efter neoadjuvant behandling (1), utbredd DCIS eller utbredd diffust växande lobulär cancer.

I princip skall det bäddas tillräckligt med vävnad – inte för lite och inte för mycket. Hur mycket beror på tumören, preparattypen och tumörutbredningen. Bitar skall tas för fastställande av tumörstorlek, tumörutbredning och radikalitet. Vid unifokal tumör räcker ett mindre antal bitar. Vid mikrokalk utan makroskopisk synlig tumör är det nödvändigt att bädda mer vävnad, ibland hela preparatet. Ange om dorsal fascia är fri och rörlig.

Från preparatet tas bitar till dokumentation av mikroskopisk tumörstorlek. I de flesta fall med invasiv cancer < 20 mm kan en bit bäddas i en kassett. Vid större tumörer kan storsnitt användas eller biten kan delas i flera små kassetter med motsvarande kanter märkta. Vid stora tumörer med största tumörmått vinkelrätt mot snittplanet tas snitt med ungefär 1 cm mellanrum och storleken beräknas med hjälp av skivtjocklek och antal tumörensagerade skivor och jämförs eventuellt med radiologiska mått.

Vid flera invasiva tumörer dokumenteras varje tumör som ovan, avstånden mellan tumörerna mäts makroskopiskt. Alternativt kan de avbildas i storsnitt.

Ett snitt vinkelrätt mot dorsal resektionsyta närmast tumören tas om inte denna är med i tumorsnittet. Dessutom tas snitt från andra suspekta förändringar och ett snitt från normal bröstvävnad och eventuellt mamill.

Preliminär radikalitetsbedömning kan göras på preparatröntgen och makroskopiskt men vid definitiv radikalitetsbedömning är de histologiska marginalerna avgörande.

Tumörvävnad till tumörbank tillvaratas enligt lokala anvisningar. Tumörvävnad med kontrollerad fixeringstid för biomarkörbestämning kan med fördel tillvaratas färsk och fixeras i separat kassett. Notera tidpunkten då tumörbiten läggs i och tas ur formalinet. Om inte tumörbit tillvaratas färsk skall preparatet skivas enligt beskrivning nedan för att säkerställa god fixering. Vid mikrokalk och multipla tumörer kan skivorna preparatröntgas.

### Sentinel node

Varje sentinel node (SN) mäts och bäddas separat. Försiktig dissektion måste användas för att säkra att körtlarna är hela och att antalet är rätt. Syftet med undersökningen är att hitta alla metastaser > 2 mm varför SN makroskopisk skivas i maximalt 2 mm tjocka skivor. I praktiken betyder detta att SN < 4 mm kan undersökas hela, de > 4 mm kan halveras parallellt med längdaxeln. SN > 10 mm skärs i flera bitar där tjockleken på bitarna är 2 mm eller mindre, de kan skäras i 2 mm tunna skivor, vinkelrätt mot längsaxeln.

Vid fryssnitt av färska SN undersöks bitarna med ett eller flera ytliga seriesnitt på samma nivå. Nivåsnittning bör undvikas vid fryssnittning då det finns risk att metastaser bortsnittas. Vid makroskopisk metastas i en SN räcker det med fryssnitt från denna SN. Fryssnittning är resurs- och tidkrävande och undersökningens omfattning bör göras i överenskommelse med lokala multidisciplinära teamet.

Immunhistokemi på fryssnitt kan användas efter lokala rutiner. Används enbart imprint cytologi intraoperativt undersöks SN i paraffinbäddade snitt enligt nedan.

Handläggning av efterföljande formalinfixerat och paraffinbäddat material beror på fynden vid fryssnittningen:

Vid negativt fryssnitt och vid fynd av metastas  $\leq$  2 mm snittas paraffinsnitt i 3 nivåer med 200  $\mu$ m emellan.

Vid fryssnitfynd av metastas > 2 mm är ett paraffinsnitt tillräckligt.

Immunhistokemisk undersökning med cytokeratin kan utföras på negativa sentinel nodes, efter överenskommelse i det lokala multidisciplinära teamet.

### Axillpreparat

Lymfkörtlarna fridissekeras en och en och samtliga lymfkörtlar bäddas i sin helhet, därefter undersöks resterande fettväv med sax/kniv och fettets pressas mot underlaget för att hitta de små lymfkörtlarna.

Lymfkörtlarna delas i längdaxeln och båda halvorna bäddas med en lymfkörtel per kasset. Större lymfkörtlar fördelas i flera kassetter. Lymfkörtlar < 4 mm kan bäddas odelade och flera tillsammans i en kasset. Varje paraffinblock undersöks med ett HE snitt. Från stora lymfkörtlar med makroskopiskt synlig metastas kan det räcka med en bäddad bit, men lymfkörteln skall undersökas i sin helhet om metastasen inte bekräftas mikroskopiskt.

## Preparat utan påvisad cancer

*Profolaktisk mastektomi:* Noggrann makroskopisk undersökning och om makroskopin är normal undersöks 3–4 vävnadsbitar per bröst.

*Reduktionsplastik:* Noggrann makroskopisk undersökning och om inget avvikande ses undersöks 1 vävnadsbit per bröst.

*Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier:* Omhändertas som partiell mastektomi. Representativa snitt tas från förändringen och från resektionskanter.

## Mikroskopisk undersökning och bedömning

Bröstcancer typas morfologiskt i enlighet med internationell referenslitteratur (WHO 2012) (2). De morfologiska typerna och deras SNOMED-kodning finns listade nedan under rubriken Koder och beteckningar. För molekylär typning, se ovan kapitel Klassificering av tumören.

Immunhistokemisk undersökning används som komplement till den morfologiska undersökningen för att bedöma till exempel tumörtyp, atypi och invasivitet.

## Gradering av invasiv cancer

Morfologisk gradering av bröstcancer enligt Elston/Ellis (ofta benämnd "Elstongradering" i Sverige) kallas numera i publikationer Nottingham Histologic Grade (NHG) vilken är den benämning som förordas.

Reproducerbarheten av NHG är god under förutsättning att graderingen utförs noggrant och i enlighet med de riktlinjer ("protokoll"), som publicerats av Nottinghamgruppen.

Alla typer av invasiv bröstcancer kan och bör graderas med undantag av tumörer mindre än 2 till 3 mm, där tumörytan i praktiken är för liten för adekvat gradering.

En god fixering är en förutsättning för korrekt gradering. Dålig fixering omöjliggör säker bedömningen av samtliga tre ingående parametrar i NHG: cellkärnorna blir svullna och vakuoliserade (kärnatypin kan ej värderas), gångepitelet lossnar och dissocierar (andelen öppna tubuli kan ej värderas) samt mitoserna blir svåra att skilja från pyknotiska cellkärnor, apoptotiska celler och autolyserat material. Det är därför viktigt att ha en klar gräns för när man avstår från gradering. Gradering av dåligt fixerade brösttumörer resulterar i dålig prognostik och låg reproducerbarhet. Bra kvalitet på rutinfärgning med HE är en förutsättning för diagnostik och histologisk gradering inom bröstpatologi varför det rekommenderas att avdelningar deltar i Equalis HTX program.

Tillräckligt många bitar från tumören ska bäddas och samtliga glas från tumören ska granskas.

### Körtelgrad

Granska samtliga tumörglas i låg förstoring för att bedöma andelen öppna, tubulära invasiva strukturer, med polariserade epitelceller, i procent av hela den invasiva cancers epitelkomponent. In situ komponenter skall således exkluderas. Kribriforma invasiva strukturer jämfälls med tubulära komponenter. Detsamma gäller invasiva papillära formationer.

Poäng tilldelas enligt följande:

Poäng	Andel körtelstrukturer
1	> 75 %
2	10–75 %
3	< 10 %

### Kärngrad

Kärnatypigraden är den svårast reproducerbara parametern i NHG och kräver, att man regelbundet kalibrerar sin uppfattning om kärnatypigrad mot bildmaterial. I det aktuella preparatet utgör normalt gångepitel den interna referensen. Kärnatypin består av 3 komponenter (kärnstorlek, storleksvariabilitet samt nukleoler), som skall värderas inom hela tumörcellspopulationen och alltid jämföras med det normala gångepitelet. Det skall dock poängteras, att det är kärnstorleken som är det primära kriteriet. De andra två parametrarna är sekundära. Nedan följer ett försök till verbal beskrivning av kärnatypi:

Poäng	Beskrivning av kärnatypi
1	Små, regelbundna cellkärnor. Låg intercellulär variabilitet. Regelbundet kromatin, små eller inga synliga nukleoler. Lindrig avvikelse från det normala gångepitelet.
2	Måttligt förstörade cellkärnor. Måttlig intercellulär variabilitet. Ofta vesikulära cellkärnor med synlig, solitär nukleol. Måttlig avvikelse från det normala gångepitelet.
3	Stora oregelbundna kärnor med hög intercellulär variabilitet. Bisarra kärnor kan förekomma. Vesikulära cellkärnor med en eller flera framträdande nukleoler. Uttalad avvikelse från det normala gångepitelet.

Referensbilder för gradering finns på KVASt-hemsida.

I praktiken är det relativt ovanligt att en cancer till > 90 % utgörs av tumörkärnor med kärnatypi = 1 poäng. Däremot kan denna atypigrad ingå i lägre procentandel i flera cancertyper såsom tubulär cancer, lobulär cancer, mucinös cancer med flera.

Vi har tillsammans med professor Elston enväldigt bestämt, att 10 % tumörcellskärnor av en högre grad är tillräckligt för att höja den sammanlagda kärnatypigraden med 1 poäng. 10 %-gränsen är inte fastställd vetenskapligt men är den nivå som vi empiriskt använder oss av.

## Mitosgrad

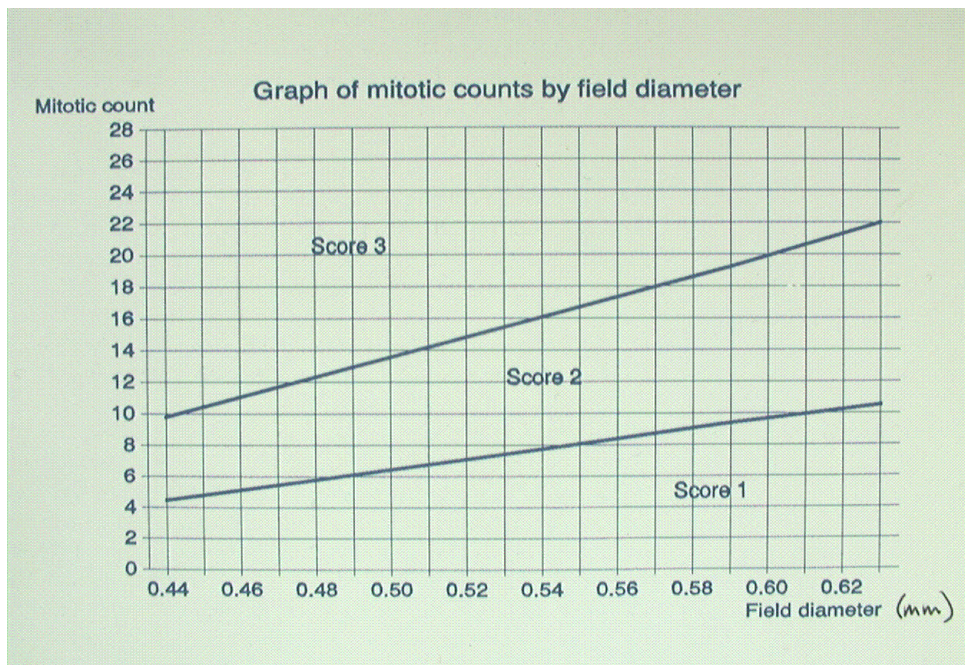
Räkna mitoser med x40 objektiv inom de mest proliferativa och atypiska områdena, så kallade "hot spot". De mest proliferativa områdena är oftast belägna i cancers periferi. Vid lobulär cancer är dock mitoserna i regel lika frekventa centralt som perifert.

Räkna antalet entydiga mitoser i 10 synfält och summera dem ("When in doubt, don't count them", citat prof. Christopher Elston). Välj därefter en annan "hot spot" och upprepa proceduren. Serien med högst antal mitoser blir underlag för poängtilldelningen efter att synfältsdiametern fastställts och korrigering av brytpunkterna för mitosräkningen gjorts enligt diagrammet nedan. Ett exempel visas nedan där synfältsdiametern bestämts till 0,54 mm:

Poäng	Antal tydliga mitoser
1	< 8
2	8–16
3	> 16

Om mitossumman hamnar nära någon brytpunkt – framför allt när den totala graden kan ändras – kontrollräkna i ytterligare några "hot spots".

Mitosgrad har definierats som antalet mitoser per 10 "high power fields", det vill säga synfält vid avläsning med x40 objektiv. Eftersom synfältsdiametern varierar mellan olika mikroskopfabrikat krävs justering av mitosintervall för standardisering mot värden vid den ursprungliga definitionen av mitosgrad. Detta kan göras med hjälp av nomogram.





### Rapportering av graderingen

De tre parametrarna summeras och resulterar i en malignitetsgrad, som benämns Nottingham Histologic Grade (NHG).

Totalpoäng = körtelpoäng + kärnpöäng + mitospoäng.

Totalpoäng	NHG
3–5	1
6–7	2
8–9	3

Invasiv lobulär cancer kan anta vilken som helst av de tre malignitetsgraderna, men har oftast grad 2. Lobulär cancer med kärngrad 3 kallas pleomorf.

### Gradering av in situ cancer

Gradering av duktal cancer in situ baseras på kärnornas utseende (3, 4).

**Kärngrad 1:** kärnstorlek 1,5–2,0 x normal röd blodkroppsdiаметer. Runda, tämligen likstora (monomorfa). Kromatinet är i regel fintecknat utan framträdande nukleoler.

**Kärngrad 2:** det som varken är grad 1 eller 3.

**Kärngrad 3:** kärnstorlek > 2,5 x normal röd blodkroppsdiаметer. Olikstora och oregelbundna kärnor. Kromatinet är i regel grovtecknat, med framträdande nukleoler.

Utöver kärngraden rekommenderas som tillägg beskrivning av växtmönster (solitt, kribbrifomt, mikropapillärt) och notering om förekomst av nekros.

Förekomst av mitoser och nekros ses framför allt vid hög kärngrad.

Nekros definierar vi som 5 eller flera pyknotiska kärnor inom ett tvärsnitt av *en* gång.

För att höja kärngraden 1 steg krävs det att > 5 % av cellerna i *en* gång tillhör den högre kärngraden (3).

### Stadieindelning

Tumörstadieindelning baseras på pTNM (5), översatt enligt nedan.

Stadieindelande tumörstorlek är en tumörs största mått i mm, (vid osäkerhet avrunda till närmaste tröskelvärde). Vid multipla tumörer gäller måttet av största enskilda tumörhård, se nedan.

pTX Primär tumör kan inte bestämmas

pT0 Inget belägg för primär tumör

pTis Cancer in situ

pTis (DCIS) Duktal cancer in situ

pTis (LCIS) Lobulär cancer in situ

pTis (Paget)	Morbus Paget i mamillen utan invasiv eller in situ cancer i bröstet
pT1	≤20 mm
pT1mi	≤1 mm
pT1a	> 1 mm och ≤5 mm
pT1b	> 5 mm och ≤10 mm
pT1c	> 10 mm och ≤20 mm
pT2	> 20 mm och ≤50 mm
pT3	> 50 mm
pT4	Tumör oberoende av storlek, som växer direkt över på bröstkorgsväggen och/eller på huden (som hudulceration eller hudnoduli). Invasion av enbart dermis räcker ej för T4)
pT4a	Överväxt på bröstkorgsväggen (växt i pectoralismuskeln räcker ej)
pT4b	Ulceration och/eller ipsilateral hud satellit nodule och/eller hud ödem (inkluderande peau d'orange)
pT4c	Både T4a och T4b ovan
T4d	Inflammatorisk bröstcancer (klinisk diagnos, som kan korrelera med histopatologiskt fynd av lymfovaskulär invasion).

Entydig definition av multifokalitet försvåras av att bröstcancer inte sällan utbreder sig diskontinuerligt i små och stora förband. Detta diskuteras i AJCC 7 (5) och här föreslås att multipla tumörer föreligger om de är ”makroskopiskt urskiljbara med kliniska och patologiska metoder” (s. 354). Men om de ”är mycket nära varandra, (till exempel < 5 mm), speciellt om de är histologiskt lika, så är de sannolikt en tumör med komplex form”.

I gränsfall föreslås utbredningen beskrivas och bedömningen motiveras i utlåtandet. En konsekvens av uppdelning av tumör i flera är att måttet på den stadieindelade största härden minskar.

pNX	Regionala lymfkörtlar kan inte bedömas (ex tidigare exciderade)
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
pN1	Metastas i 1–3 ipsilaterala axillära lymfkörtlar, och/eller i internal mammary lymfkörtlar påvisad med sentinel node biopsi men inte kliniskt påvisad.
-pN1mi	Mikrometastaser (större än 0,2 mm och/eller mer än 200 celler, men ingen större än 2,0 mm)
- pN1a	Metastaser i 1–3 axillära lymfkörtlar med åtminstone en som är större än 2 mm i största mått
- pN1b	Metastas i internal mammary lymfkörtlar med mikro- eller makrometastas upptäckt med sentinel node biopsi med inte klinisk upptäckt
-pN1c	Metastas i 1–3 axillära lymfkörtlar och i internal mammary lymfkörtlar med mikro och makroskopiska metastaser påvisad med sentinel node biopsi men inte kliniskt påvisad

- pN2 Metastas i 4–9 ipsilaterala axillära lymfkörtlar, eller klinisk påvisade ipsilaterala internal mammary lymfkörtlar utan metastas i axillära lymfkörtlar
- pN2a Metastas i 4–9 axillära lymfkörtlar (åtminstone en större än 2 mm)
  - pN2b Metastaser i klinisk påvisade internal mammary lymfkörtlar utan metastas i axillära lymfkörtlar
- pN3 Metastaser som nedan beskrivit
- pN3a Metastaser i 10 eller fler axillära lymfkörtlar (åtminstone en större än 2 mm) eller metastaser i infraklavikulära lymfkörtlar
  - pN3b Metastaser i klinisk påvisade ipsilateral internal mammary lymfkörtlar med samtidigt positiva axill lymfkörtlar; eller metastaser i mer än 3 axillära lymfkörtlar och i internal mammary lymfkörtlar med mikro- eller makroskopiska metastaser påvisade med sentinel node biopsi med inte klinisk påvisade
  - pN3c Metastaser i ipsilaterala supraklavikulära lymfkörtlar

För neoadjuvant behandling ypN var god se AJCC och/eller UJCC 7th ed (5):

ITC:  $\leq 0,2 \text{ mm} / < 200 \text{ celler}$

Mikrometastas:  $> 0,2 \text{ mm} / > 200 \text{ celler}$

Makrometastas:  $> 2,0 \text{ mm}$

För att patient ska kategoriseras som makrometastas-positiv ska åtminstone en lymfkörtel innehålla en tumörhärd som är  $> 2,0 \text{ mm}$  (makrometastas). För att medräknas i körtelstatus måste ytterligare lymfkörtlar innehålla tumörhårdar som är  $> 0,2 \text{ mm}$  (åtminstone mikrometastas).

Fall med endast metastas  $< 2 \text{ mm}$  klassas som pN1mi.

Lymfkörtlar som bara innehåller tumörhårdar  $\leq 0,2 \text{ mm}$  (ITC) inräknas inte som positiva lymfkörtlar i N klassifikationen, men ska registreras som innehållande ITC, och inkluderas i det totala antalet undersökta lymfkörtlar.

Fall med enbart ITC i lymfkörtlar klassas som N0.

Cancerhårdar som ligger fritt i den axillära fettvävnaden utan histologisk påvisbar rest av lymfkörtel klassas som regional lymfkörtelmetastas ( $\geq N1$ ), när det finns cancer i bröstet.

Huvudmålet med undersökning av lymfkörtlar är att påvisa alla makrometastaser ( $> 2 \text{ mm}$ ). Hela lymfkörteln ska inlämnas för undersökning. Större lymfkörtlar delas eller skivas i högst 2 mm tjocka skivor.

Metastasers storlek mäts som största storlek av härd med tumörceller i kontakt med varandra. Skilda hårdar får inte adderas. Om metastasen har inducerat desmoplastisk stromareaktion inkluderas det fibrotiska området i tumörmåttet.

Bedömning av metastasstorlek görs oberoende av om tumörhärden är lokaliserad inom en lymfkörtel, i anslutning till kapseln, eller ligger helt fritt i fettväv.

Mikrometastaser definieras som tumörhärdar större än 0,2 mm men inte större än 2,0 mm i största mått. En tredimensionell tumörhärd mätande 0,2 mm innehåller i genomsnitt cirka 1 000 tumörceller. Man har beräknat att om man påträffar mer än 200 tumörceller i ett enda snitt av en lymfkörtel, är sannolikheten stor att hela lymfkörteln innehåller mer än 1 000 tumörceller och därmed motsvarar en mikrometastas.

Isolerade tumörceller (ITC) definieras som lymfkörtel innehållande kontinuerlig tumörhärd mätande mindre än 0,2 mm, och/eller färre än totalt 200 spridda celler i ett snitt. Tumörcellerna skall räknas i ett enda snitt och fynd i flera snitt skall inte adderas.

Gränsvärdet 200 celler är endast en riktlinje och patologen kan göra en egen bedömning av om en tumörcellansamling mest sannolikt utgör mikrometastas eller isolerade tumörceller.

Intramammara lymfkörtlar ligger i bröstvävnad och kodas som axillära lymfkörtlar när fallet stadiindelns.

Stadieindelning			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0, T1	N1**	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0, T1*, T2*		
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stage IIIC	Alla T	N3	M0
Stage IV	Alla T	Alla N	M1
* T1 innehåller T1mi			
** T0- och T1-tumörer med enbart mikrometastaser klassificeras som Stadium IIA (inte IB)			

## Biomarköranalyser

Biomarkörer analyseras på tumörvävnad med kontrollerad och om möjligt dokumenterad fixeringstid på 24–72 timmar. Kall ischemitid (tid från operation till formalin) anges om möjligt. Om tumören är tydlig makroskopiskt kan tumörbit för biomarkörer tas redan vid färskhanteringen. Analys görs främst på tumörvävnad med hela vävnadssnitt. Biopsimaterial kan avläsas och rapporteras likartat som hela vävnadssnitt men i jämförelse dem emellan bör man ta hänsyn till heterogenitet. Vad gäller omanalys av samma tumörvävnad bör man göra en sammanvägd bedömning avseende mängd vävnad som är analyserad, befintliga utfall och heterogenitet inom tumören.

Primär bröstcancer och recidiv analyseras avseende östrogen- och progesteronreceptorer, proliferationsmarkör Ki-67 och HER2-status, på histopatologiskt material.

Analyserna ska vara kvalitetssäkrade (intern kvalitetssäkring, extern kvalitetssäkring (testnivå exempelvis NordiQC eller UK-nequas och populationsnivå ex SweQA/Equalis). Analysmetod (inkluderande instrument, antikroppar, mm) ska dokumenteras vid laboratoriet, för att kunna utlämnas vid förfrågan. Med fördel kan kontroller, såväl negativa som olika positiva, finnas med på glaset.

Om analysmetoden (instrument, protokoll, reagenser) eller preparathantering (fixering, dehydrering, bäddning) ändras, ska validering utföras (6-8).

### Östrogen- och progesteronreceptorstatus – immunhistokemisk metod

Målet för receptorbestämning är att förutsäga kliniskt svar på hormonell behandling och varje analysmetod bör därför valideras mot analys som använts vid studier där effekt av hormonell behandling har utvärderats.

Om normal bröstvävnad finns med i snittet så fungerar denna som intern kontroll. Normala körtelceller uppvisar varierande (ingen-svag-måttlig) kärnfärgning utmed gångens cirkumferens. Stromaceller och myoepiteliala celler ska vara negativa.

Extern kontroll bör användas i form av extra snitt på glaset av till exempel normal vävnad eller cellinjer med varierande receptoruttryck.

Endast invasiva tumörstrukturer ska avläsas och vid tveksamhet i rutinfärgning kompletteras med immunhistokemisk färgning för myoepitel. All invasiv tumör på glaset ska granskas eftersom uttryck kan vara heterogent, i synnerhet avseende progesteronreceptorer.

Receptoruttryck på in situ-cancer utförs vid kliniskt önskemål.

Brunfärgade kärnor bedöms som positiva oavsett färgintensitet.

#### *Rapportering*

Resultatet anges som helt negativt eller med uppskattad andel positiva tumörceller i den invasiva komponenten i hela snittet. För att resultat ska kunna bearbetas statistiskt rekommenderas rapportering som ett siffervärde. Detta är också det format används i nationellt kvalitetsregister för bröstcancer.

Vävnad där interna kontroller inte utfaller korrekt trots att testet har upprepats kan inte användas till receptorbestämning. Tekniska orsaker till problem kan vara fixering i alkohol eller andra fixativ än 10 % neutral buffrad formalin, fixering < 6 timmar eller > 72 timmar, kall ischemitid överstigande 1 timme eller urkalkning i stark syra.



### **Proliferationsmarkör Ki67 – immunhistokemisk metod**

Bedömningen utförs på invasiv cancer inom områden som har det högsta antalet Ki67-positiva cancercellskärnor/ytenhet (så kallade ”hot spot”). Ett sådant område ska omfatta minst 200 celler. Det finns olika metodologiska avläsningssätt. Bedömning utförs i högsta förstoring motsvarande x40 objektiv.

Vid tveksamhet om vilka områden som utgörs av invasiv cancer bör kompletterande analyser med immunhistokemisk färgning för myoepiteliala celler (exempelvis p63, SMMS1) eller dubbelfärgning för Ki67 och cytokeratin göras.

Räkning kan utföras på olika sätt, såsom helt: visuellt i mikroskopet, med stöd av grid-okular eller datorstött med visuell cellmarkering på bild. Vid mycket låga värden (enstaka procent) eller mycket höga värden (> 75 %) kan visuell skattning räcka.

Som positiva celler räknas alla med färgade kärnor (bruna vid DAB-färgning) och hematoxylinfärgade (blå) kärnor räknas som negativa (9).

För att resultat ska kunna bearbetas statistiskt rekommenderas rapportering som ett siffervärde. Detta är också det format som används i nationellt kvalitetsregister för bröstcancer.

### **HER2 status – immunhistokemisk metod och in situ hybridisering**

#### *Kontroller och validering*

Målet för receptorbestämning är att förutsäga behov av att utföra in situ hybridisering. In situ hybridiseringen avser att förutsäga behandlingssvar på anti HER2 behandling. In situ hybridisering valideras mot analys som använts vid studier där effekt av anti HER2 behandling har utvärderats.

Vid immunhistokemisk färgning används extern kontroll. Med fördel kan bröstcancervävnad med varierande uttryck av HER2 protein användas (fall med 0 och 3+ där in situ hybridisering (ISH) tidigare har utförts) som kontroll. Även cellinjer med varierande HER2-uttryck kan användas. Om område av normal bröstvävnad är representerad i snittet fungerar denna som intern kontroll. I normal bröstvävnad skall ses en svag, inkomplett infärgning i utförsgångar.

Om resultatet i kontrollerna inte utfaller som väntat måste analysen göras om. Om cytoplasmatisk färgning döljer membranfärgningen måste testet göras om eller ISH utföras.

Vid ISH test kan extern kontroll användas med normalt och amplifierat HER2 uttryck. Om inte kontrollerna utfaller som väntat måste testet göras om.

#### *Avläsning*

Immunhistokemi för HER2 och ISH bör avläsas tillsammans med tillhörande rutinfärgat glas.

HER2-status kan bestämmas som proteinuttryck i membranet med immunhistokemi (IHC) och/eller på gen-nivå med in situ hybridisering (ISH). Båda metoderna kan användas men har diagnostiska problem som bör observeras. Vilken metod som är optimal kan variera från fall till fall. Alla IHC 2+ och 3+ bör undersökas med ISH.

HER2 IHC avläses med 10x objektivet.

All tumörvävnad i snittet granskas och andel tumör (brytpunkt 10 %) med signifikant membraninfärgning (styrka och utbredning), uppskattas enligt nedan.

#### *IHC-avläsning*

0: Ingen in färgning eller inkomplett membranfärgning som är svag/knappt synlig i  $\leq 10\%$

1+: Inkomplett membranfärgning som är svag/knappt synlig i  $> 10\%$

2+: Komplet svag/måttlig membranfärgning infärgning i  $> 10\%$ . U-format basolateral kraftig positiv membranfärgning där den luminala del av membranen är negativ (sällsynta fall) (10).  
Komplett kraftig membranfärgning i  $\leq 10\%$

3+: Komplet, kraftig membranfärgning i  $> 10\%$

#### *ISH-avläsning*

Avläsning kan göras av en specialutbildad BMA men en patolog måste konfirmera bedömning och att invasiv cancer har undersökts.

Räkna minst 20 icke-överlappande kärnor i vardera minst 2 separata områden med invasiv cancer. Om resultatet är tveksamt eller om expressionen är heterogen ska minst två oberoende personer avläsa provet.

Vid bedömning bör utfallet korreleras med tumörens typ och grad (6).

#### *Rapportering HER2-status*

Vid rapportering av resultat rekommenderas en algoritm som definierar HER2 status utifrån positiva och negativa resultat för båda HER2 protein expression och HER2 gen amplifikation (6).

#### Positivt HER2 status

IHC färgning 3+

IHC 2+ och ISH kvot  $\geq 2$

IHC 2+ och antal HER2 kopior  $> 4$  (11).

#### Negativt HER2 status

IHC färgning 0 eller 1+

ISH kvot  $< 2,0$  och HER2 kopior  $< 4$ .

I svaret rapporteras IHC utfall (0, 1+, 2+, 3+). Om ISH utförts rapporteras även ISH kvot och medelantal HER2 kopior.

Vävnad där interna kontroller inte utfaller korrekt trots att testet har upprepats och undersökts med både IHC och ISH kan inte bedömas och besvaras som ”icke bedömbart resultat”.



## Information i remissens svarsdelen

### Makroskopisk beskrivning

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet kan med fördel användas. Den makroskopiska beskrivningen är inte del av standardsvaret.

Makrofoto, eventuellt med stöd av digital programvara, kan användas för dokumentation.

#### Partiell mastektomi och mastektomi

Storlek på preparatet och på eventuell hud samt markering och eventuell tuschning registreras. Tumörstorlek och resektionsmarginaler skall mätas makroskopiskt och användas för patologisk/röntgenologisk korrelation men behöver inte beskrivas i remissens svarsdelen.

Det är centralt att den kliniska tumörbeskrivningen (tumörstorlek, antal, lokalisering) och eventuell tumörmarkering, kan korreleras och spåras genom den makroskopiska beskrivningen, och därmed till den mikroskopiska diagnosen.

#### Sentinel node

Storlek på SN anges med ett mått per lymfknuta.

#### Axillpreparat

Ingen.

#### Kompletterande mastektomi, excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Storlek på preparatet och eventuell hud samt markering registreras. Lokalisation och storlek av eventuellt ärr på huden samt storlek av eventuellt ärrområde i bröstet registreras.

## Mikroskopiutlåtande

#### Cytologimaterial

Förutom en beskrivande diagnos kan ett system med svarskoder användas.

#### Biopsier

Förutom en beskrivande diagnos kan ett system med svarskoder användas.

#### Partiell mastektomi och mastektomi

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet kan med fördel användas. Nedanstående överensstämmer med de variabler som registreras i nationellt kvalitetsregister för bröstcancer.

#### Preparat med invasiv cancer

*Svarsparametrar*

Preparat typ. Partiell mastektomi, mastektomi eller kolvbiopsi före neoadjuvant behandling.



Sida. Höger eller vänster

**Tumörplacering.** Vid mastektomi kan klockslag med klockslag 1–12, och avstånd till mamill anges. Retromamillärt anges med kl. 0. Vid partiell mastektomi är relation till mamill ofta inte bevarad och tumörens lokalisering kan i stället beskrivas med relation till eventuell tumörmarkering (nål, preparatröntgen) eller position i resektatet.

**Histologisk diagnos.** Invasiv duktal cancer, invasiv lobulär cancer eller annan specificerad typ (se Klassificering av tumören samt Koder och beteckningar).

**Antal invasiva tumörer i bröstet.** Antal invasiva tumörer som är åtskilda av antingen in situ cancer eller benign bröstvävnad anges.

**Multifokalitet** (flera invasiva tumörhärdar med benign bröstvävnad eller in situ vävnad mellan). Anges med ja, nej eller diffus växt. Med diffus växt avses finfördelad eller diskontinuerlig tumörväxt utan välavgränsad tumörkropp.

**Mikroskopisk storlek av största invasiva focus, mm.** Det största måttet av 3 dimensioner anges i mm.

**Samlad storlek av alla in situ och invasiva foci (extent), mm.** Definieras som område (area eller volym) innehållande alla maligna strukturer i operationsmaterialet (inklusive alla invasiva och in situ partier, DCIS såväl som LCIS samt tumörens engagerade kärl). Rapporteras som den största av 3 dimensioner i mm.

**Minsta avstånd till sidoresektionsyta från invasiv cancer, mm:** Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning.

**Minsta avstånd till sidoresektionsyta cancer in situ, mm:** Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning bestämmer avstånd från DCIS till sidoresektionsrand. Resektionsmarginal för LCIS rekommenderas ej rapporteras enligt WHO 2012.

**Kärllinväxt.** Peritumoral kärllinväxt bedöms på HE-färgade snitt som förekommande, inte förekommande eller ej bedömbart. Kärllinväxt (vaskulär invasion)

Förekomst av kärllinväxt eftersöks peritumoralt och diagnostiseras om tumörceller kan verifieras i endotelklädda kärllika hålrum. Man kan känna igen olika mönster av vaskulär invasion vilka kan underlätta i differentialdiagnostiken gentemot artefakter (12, 13) (se referensbilder på hemsida). I enstaka fall kan immunhistokemisk undersökning med endotelmarkörer vara av värde.

**Histologisk grad (NHG).** Körtelgrad + kärngrad + mitosgrad = totalpoäng. NHG anges som grad 1, grad 2 eller grad 3, alternativt ej bedömbart vid till exempel små tumörer eller ej utfört vid till exempel total regression efter neoadjuvant behandling.

**Östrogenreceptor, procent.** Registreras som uppskattat procent positiva kärnor i hela snittet. Besvaras som procent-andel positiva celler, ej utfört eller ej bedömbart.

**Progesteron receptor, procent.** Som för östrogen receptor.

**HER2 protein.** Anges med 0, 1+, 2+, 3+, ej utfört eller ej bedömbart

**ISH HER2.** Anges med normal, amplifierat, ej utfört, ej bedömbart



**Ki67 index, %.** Totalt 200 celler räknas i ”hot spots” (se Analyser). För närvarande kategoriseras tumörer som låg eller högproliferativa utifrån det enskilda laboratoriets gränsvärde för den 1/3-delen med högst proliferation, av samtliga invasiva tumörer, i regel 20–30% beroende på laboratorium. Pågående arbete talar för att en indelning i tre proliferationsnivåer, av Estrogenreceptor-positiva och Her2-negativa tumörer, kan förbättra diskrimineringen mellan mellan Luminal A- och Luminal B-tumörer, varför dessa riktlinjer kan komma att ändras.

#### *Synpunkter på mikrofoto*

Mikroskopisk fotodokumentation och digital mätning av tumörstorlek eller storlek av lymfkörtelmetastaser kan med fördel användas för att illustrera och dokumentera de histopatologiska fynden.

#### *Systemisk preoperativ (neoadjuvant) behandling*

Om systemisk preoperativ behandling övervägs krävs preoperativ diagnostik med kolvbiopsi med biomarkörbestämning och tumörgradering som vägledning för behandling.

Biomarkörbestämning rekommenderas upprepas på eventuell resttumör, då behandlingen kan ändra biomarköruttrycket.

Erfarenhetsmässigt kan analys av biomarkörer efter neoadjuvant behandling försvåras av behandlingsinducerade förändringar i cellerna och därför bör särskilt fall där hormonreceptor- eller HER2 status har förändrats granskas noga.

Den neoadjuvanta behandlingen ger stora förändringar i histologin och tumören kan gå i totalt regress. Därför är det mycket viktigt att tumörområdet är markerat före behandlingen. Detta kan göras med klips inlagda vid biopsi tagning, med tusch på huden ovanpå tumören eller med kolmarkering av tumören i bröstet. Innan omhändertagning av preparatet måste patologen ha exakt information om tumörlokalisering och antal tumörer. Beskrivning av hur röntgenstrålning, cytostatika och hormonell behandling inverkar på tumörvävnad och på normalvävnad finns i referens (14). Tumörtyp och histologisk grad anges som vid obehandlade tumörer. Det finns olika klassifikationssystem för neoadjuvant behandlade tumörer, men ingen är evidensbaserad.

Axillära lymfkörtlar efter neoadjuvant behandling anges med antal undersökta, antal med metastas och antal. Förekomst av förändringar talande för total regress av metastas (fibros, hämosiderofager, xanthogranulomatös inflammation, osv) ska rapporteras.

### **Preparat med in situ cancer**

#### *Svarsparametrar*

**Sida.** Höger eller vänster

**Tumörplacering, kl.** Använd klockslag. Retromamillärt anges med kl. 0

**Histologisk typ.** Duktal cancer in situ, lobulär cancer in situ eller annan specificerad typ.

**Multifokalitet (flera härdar av in situ med benign bröstvävnad mellan).** Anges med ja, nej eller diffus växt. Diffus växt är en kontinuerlig tumörväxt i stora delar av det dukala systemet och är oftast av grad 3 med nekros.

**Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm.** Det största måttet av tre dimensioner i mm.

**Samlad storlek av alla in situ foci (extent), mm.** Anges som den största av tre dimensioner i mm.

**Minsta avstånd till sidokant från in situ cancer, mm:** Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning.

**Kärngrad.** Anges som grad 1, grad 2, grad 3 eller ej bedömbart. Se Bilaga 1, Analyser.

**Nekros.** Anges med ja, nej eller ej bedömbart

### Sentinel node

*Svarsparametrar*

**Intraoperativ undersökning.** Anges med ja eller nej

**Sida.** Höger eller vänster

**Antal sentinel nodes.** Antal sentinel nodes undersökta med sentinel node teknik

**Antal sentinel nodes med ITC.** Antal sentinel nodes med isolerade tumörcellsclusters där största härd mäter  $\leq 0,2$  mm eller innehåller  $< 200$  tumörceller i ett snitt. För definition av ITC ses (5).

**Antal positiva sentinel nodes.** Antal sentinel nodes med metastas där den största härd mäter  $> 0,2$  mm eller innehåller  $> 200$  tumörceller i ett snitt.

**Storlek största metastasen, mm.** Storleken anges i mm och tumörhärdar  $< 2$  mm anges med decimal.

Svarsparametrar för non sentinel nodes och för axill är desamma som för sentinel nodes.

### Kompletterande mastektomi, excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Beskrivning av histologin och underlag för diagnos.

## Koder och beteckningar

### SNOMED-kodning

**Topografikoderna** följer SNOMED II med tillägget 1 = höger, 2 = vänster, 9 = sida okänd. Följande T-koder kan användas:

**T04000** Bröst UNS (används ibland för kvinnligt bröst, annars är den korrekta koden egentligen enligt nedan T04010)

Vidare används även:

**T04020** Kvinnligt bröst, höger

**T04030** Kvinnligt bröst, vänster

**T04040** Manligt bröst

**T04100** Mamill

De som önskar topografikoda mer detaljerat kan använda följande T-koder, som således ej är obligatoriska:

<b>T04001</b>	Retromamillärt
<b>T04002</b>	Övre inre kvadranten
<b>T04003</b>	Nedre inre kvadranten
<b>T04004</b>	Övre yttre kvadranten
<b>T04005</b>	Nedre yttre kvadranten
<b>T04010</b>	Kvinnligt bröst
<b>T04200</b>	Areola
<b>T04280</b>	Axillary tail (bröst)

**Tumörnomenklaturen** (morfologikoderna, M-koderna) i SNOMED II kapitel 8 och 9 sammanfaller med få undantag med SNOMED III, WHO och ICD-O. SNOMED II kan således användas med uppdateringar från senaste WHO (2012) (2) och ICD-O (v.3).

Siffran i M-kodens 5:e position användes på sedvanligt vis: 0 = benigt, 1 = malignitetsmisstanke/borderline, 2 = in situ cancer, 3 = invasiv malignitet, 6 = metastas, 9 = oklart om primär eller sekundär malignitet. Förslag finns att om man så önskar kan man använda 7 = recidiv.

### SNOMED-koder för bröstförändringar enligt WHO 2012.

För översiktens skull har även icke-cancerösa förändringar medtagits

<b>EPITELIALA TUMÖRER</b>	
Invasiv duktal cancer, NST	85003
Cancer, pleomorf	80223
Cancer med osteoklastlika jätteceller	80353
Cancer med choriocarcinom drag	-
Cancer med melanocyära drag	-
Invasiv lobulär cancer	85203
Tubulär cancer	82113
Invasiv kribiform cancer	82013
Mucinös cancer	84803
Medullär cancer	85103
Cancer med apokrina drag	84013
Cancer med signetringscelldifferentiering	84903
Invasiv mikropapillär cancer	85073

Metaplastisk cancer	85753
Låggradig adenoskvamös cancer	
Fibromatos-lik metaplastisk cancer	85753
Skivepitelcancer	80703
Spolcellig cancer	85723
Metaplastisk cancer med mesenkymal differentiering	
Blandad metaplastisk cancer	84903
Myoepitelial cancer	84903
<b>Ovanliga cancerformer</b>	
Cancer med neuroendokrina drag	
Sekretorisk cancer	85023
Invasiv papillär cancer	85033
Acinic cell cancer	85503
Mucoepidermoid cancer	84303
Polymorf cancer	85253
Onkocytär cancer	82903
Lipidrik cancer	83143
Glykogenrik klarcellig cancer	83153
Sebaceös cancer	84103
<b>Prekursorlesioner</b>	
Duktal cancer in situ	85002
Lobulär cancer in situ	85202
<b>Epiteliala-myoepiteliala tumörer</b>	
Pleomorft adenom	89400
Adenomyoepiteliom	89830
Adenoidcystisk cancer	82003

<b>Papillära lesioner</b>	
Intraduktalt papillom	
Intraduktal papillär cancer	85032
Inkapslad papillär cancer (stadieindelas som in situ-cancer)	85042
Solid papillär cancer (stadieindelas som in situ-cancer)	85092
<b>Benigna epiteliäla proliferationer</b>	
Skleroserande adenos	
Apokrin adenos	
Mikroglandulär adenos	
Radierande ärr/Komplex skleroserande lesion	
Adenom (tubulärt/lakterande/apokrint/duktalt)	
<b>MESENKYMALA TUMÖRER</b>	
Nodulär fasciit	
Myofibroblastom	
Desmoid-typ fibromatos	
Inflammatorisk myofibroblastisk tumör	88251
Benigna vaskulära lesioner	
Hemangiom	
Angiomatos	
Atypisk vaskulär lesion	
Pseudoangiomatös stromal hyperplasi (PASH)	
Granularcellstumör	95800
Neurofibrom	95400
Schwannom	95600
Lipom	88500
Liposarkom	
Angiosarkom	
Rhabdomyosarkom	
Osteosarkom	
Leiomyom	
Leiomyosarkom	

<b>FIBROEPITELIALA TUMÖRER</b>	
Fibroadenom	90100
Phyllodestumör	90201
Benign	90200
Borderline	90201
Malign	90203
Periduktal stromal tumör, låggradig	90203
Hamartom	
<b>TUMÖRER I BRÖSTVÅRTAN</b>	
Adenom (Nipple adenoma)	85060
Syringomatös tumör	
Mb Paget	85403
<b>MALIGNT LYMFOM</b>	
Diffust storcelligt B-cellslymfom	96873
<b>METASTASER</b>	
<b>TUMÖRER I MANLIGT BRÖST</b>	
Gynekomasti	
Cancer, invasiv	85003
Cancer, in situ	85002

### Tilläggsregistreringar

I nationellt kvalitetsregister för bröstcancer registreras den första bröstcancern (invasiv eller in situ) i höger respektive vänster bröst. Kvalitetsregistret för bröstcancer innehåller patologidata och för närvarande fyller patologer, kirurger, sjuksköterskor eller sekreterare manuellt i ett formulär med data som senare överförs i ett on-line register. På vissa håll i landet fyller man i data direkt i registret. Arbete pågår för att skapa en gemensam databas för patologisvar och registrering i kvalitetsregistret i laboratorieinformationssystemet. Patologivariabler (enligt standardsvår) ska matas in i databasen genom ett separat fönster i datasystemet. En kopia förs in i patologisvaret och data skickas automatisk till kvalitetsregistret. Detta kräver att variabler i den lokala laboratedatabasen, i databasen på regionalt cancercentrum och i det nationella kvalitetsregistret är helt kongruenta.



## Kvalitetsarbete för patologin

### Nyckeltal

Parameter	Värde
<b>Antal invasiva cancerfall</b>	Antal nydiagnostiserade invasiva cancerfall per år
<b>Andel enbart DCIS</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade cancerfall
<b>NHG 1</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva graderade cancerfall
<b>NHG 2</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva graderade cancerfall
<b>NHG 3</b>	Procent av samtliga nya nydiagnostiserade invasiva graderade cancerfall
<b>Kärlinväxt</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>ER ≤10 %</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>ER &gt; 10 %</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>PGR ≤ 10 %</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>PGR &gt; 10 %</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>IHC HER2 0</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>IHC HER2 1+</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>IHC HER2 2+</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>IHC HER2 3+</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>Ampl (ISH) HER2 2+</b>	Procent av IHC HER2 2+ nydiagnostiserade
<b>Ampl (ISH) HER2 3+</b>	Procent av IHC HER2 3+ nydiagnostiserade
<b>Ki67 ≤ 20 %</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall
<b>Ki67 &gt; 20 %</b>	Procent av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancerfall



## Referenser

1. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2015;28(9):1185-201.
2. Lakhani SR, Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. WHO Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2012.
3. Douglas-Jones AG, Gupta SK, Attanoos RL, Morgan JM, Mansel RE. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): correlation with grade of associated invasive carcinoma. *Histopathology.* 1996;29(5):397-409.
4. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer.* 1997;80(9):1798-802.
5. AJCC Cancer Staging Manual (Edge, Ajcc Cancer Staging Manual) 7th Edition. Stephen Edge DRB, Carolyn C. Compton, April G. Fritz, Frederick L. Greene, Andrew Trotti editor. Chicago: Springer.
6. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2014;138(2):241-56.
7. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology.* 2010;6(4):195-7.
8. Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond ME, Allred DC, Valenstein PN. Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunohistochemistry assays. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2010;134(6):930-5.
9. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(22):1656-64.
10. Rakha EA, Starczynski J, Lee AH, Ellis IO. The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. *Histopathology.* 2014;64(5):609-15.
11. Bergh JoG, D. Diskussion SweBCG. 2014.
12. Orbo A, Stalsberg H, Kunde D. Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. *Cancer.* 1990;66(5):972-7.
13. Elston C.W. EIO. *Systemic Pathology: Churchill Livingstone;* 1998.
14. Murray M. Nonneoplastic alterations of the mammary epithelium can mimic atypia. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2009;133(5):722-8.



Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)