Bröstcancer

Nationellt vårdprogram

2022-05-10 Version: 4.0

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **9**
Sammanfattning **9**

Kapitel 2 ..... **11**
Inledning **11**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 11
2.2 De viktigaste nyheterna 12
2.3 Standardiserat vårdförlopp 13
2.4 Lagstöd 14
2.5 Evidensgradering 14

Kapitel 3 ..... **16**
Mål med vårdprogrammet **16**

Kapitel 4 ..... **17**
Bakgrund och orsaker **17**

4.1 Insjuknande i bröstcancer i Sverige 17
4.1.1 Insjuknande i olika åldersgrupper över tid 18
4.1.2 Geografiska skillnader i insjuknande 20
4.2 Överlevnad 20
4.3 Dödlighet 21
4.3.1 Internationella skillnader i dödlighet 22
4.3.2 Nationella skillnader i dödlighet 23
4.4 Kan vi lita på statistiken? 23
4.4.1 Insjuknande 23
4.4.2 Överlevnad 24
4.4.3 Dödlighet 24
4.5 Definition 24
4.6 Naturalförlopp – patogenes 25
4.7 Orsaker 26
4.7.1 Riskfaktorer 26
4.7.2 Sociodemografiska faktorer 26
4.7.3 Genetiska faktorer 27
4.7.4 Reproduktiva faktorer 27
4.7.5 Exogena och endogena hormoner 27
4.7.6 Livsstil – kroppskonstitution 28
4.7.7 Mammografisk bröstdensitet 28
4.7.8 Tidigare sjukdomar i brösten 28
4.7.9 Möjliga riskfaktorer för bröstcancer 29
4.7.10 Mindre troliga och omtvistade riskfaktorer 29

Kapitel 5 ..... **31**
Primär prevention **31**

Kapitel 6 ..... **34**
Screening **34**

6.1 Mammografiscreening 34
6.2 Andra screeningmetoder 35

Kapitel 7 ..... **37**
Symtom och tidig utredning **37**

7.1 Symtom och kliniska fynd ... 37
7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp ... 37

Kapitel 8 ... 38
Diagnostik ... 38

8.1 Klinisk undersökning ... 38
8.2 Bilddiagnostik ... 38
8.2.1 Klinisk mammografi och tomosyntes ... 38
8.2.2 Ultraljud ... 39
8.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MRT) ... 39
8.2.4 Kontrastförstärkt mammografi ... 40
8.2.5 Galaktografi ... 40
8.2.6 Preoperativ indikering och preparatröntgen ... 41
8.2.7 Utvecklingslinjer för bilddiagnostik ... 41
8.3 Cytologi och vävnadsbiopsi ... 42
8.4 Diagnosbesked ... 43

Kapitel 9 ... 45
Kategorisering av tumören ... 45

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 ... 47
9.2.3 Lymfkörtelpreparat ... 47
9.3 Anamnestisk remissinformation ... 48
9.3.1 Cytologimaterial och/eller biopsier ... 48
9.3.2 Partiell mastektomi, mastektomi, marginalbit, utvidgad resektion, diagnostisk excision ... 48
9.3.3 Portvaktskörtel ... 49
9.3.4 Axillpreparat ... 49
9.4 Klassificering av tumören ... 49
9.5 Utvärdering av preoperativt behandlingssvar ... 52
9.6 Molekylära analyser ... 53
9.7 Ockult bröstcancer ... 54

Kapitel 10 ... 55
Ärftlig bröstcancer ... 55

10.1 Bakgrund ... 56
10.1.1 Molekylärgenetisk utredning ... 57
10.1.2 *BRCA1* och *BRCA2* ... 57
10.1.3 *PALB2* ... 58
10.1.4 Övriga gener associerade med kända tumörsyndrom och en starkt ökad bröstcancerrisk (*TP53, PTEN, CDH1, STK11, NF1*) ... 59
10.1.5 Gener associerade med måttligt förhöjd bröstcancerrisk (*ATM, BARD1, CHEK2*, *RAD51C* och *RAD51D*, samt vissa definierade varianter i *BRCA1*) ... 60
10.2 Utredning av misstänkt ärftlighet ... 61
10.2.1 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos bröstcancerpatienter ... 61
10.2.2 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos friska familjemedlemmar ... 62
10.2.3 Cancergenetisk utredning ... 62
10.3 Handläggning av personer med patogen variant eller familjärt ökad risk ... 64
10.3.1 Bilddiagnostik ... 68
10.3.2 Screening för annan cancer associerad med BRCA1 respektive BRCA2 ... 69
10.3.3 Riskreducerande kirurgi ... 69
10.3.4 Medicinsk prevention med tamoxifen och aromatashämmare av bröst- och ovarialcancer ... 69

10.4 Handläggning av bröstcancerpatienter med patogen variant i högpenetrant bröstcancergen ... 70
10.4.1 Riskreducerande kirurgi ... 70
10.4.2 Medicinsk behandling ... 73

Kapitel 11 ... 74
Multidisciplinär konferens (MDK) ... 74

11.1 Sammansättning av det multidisciplinära teamet ... 74
11.2 Vilka patienter bör diskuteras? ... 74
11.3 Vilka återfall bör diskuteras? ... 74
11.4 Kunskapsläge ... 75

Kapitel 12 ... 76
Preoperativ behandling ... 76

12.1 Indikationer för preoperativ behandling ... 76
12.1.1 Lokalt avancerad bröstcancer (LABC) ... 76
12.1.2 Operabel bröstcancer i stadium 2–3 ... 77
12.2 Allmänna principer för preoperativ behandling ... 78
12.2.1 Innan start av preoperativ behandling ... 78
12.2.2 Täta remissionsbedömningar under preoperativ behandling ... 78
12.2.3 Efter preoperativ behandling ... 79
12.2.4 Betydelse och definition av patologiskt komplett remission (pCR) ... 81
12.3 Val av cytostatika och behandlingsstrategi ... 82
12.4 Immunterapi med PD-1/PDL-1 checkpointhämmare som tillägg till preoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer ... 85
12.5 Preoperativ behandling vid HER2-positiv bröstcancer ... 86
12.5.1 Trastuzumab ... 86
12.5.2 Dubbel HER2-receptorblockad ... 87
12.5.3 Val av cytostatikabehandling vid preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer ... 88
12.5.4 Efter preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer ... 88
12.5.5 Antiangiogenes-riktad preoperativ behandling ... 89
12.6 Endokrin preoperativ behandling ... 89
12.7 Aktuella frågeställningar ... 90

Kapitel 13 ... 92
Kirurgisk behandling ... 92

13.1 Val av kirurgisk behandling ... 93
13.2 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi ... 94
13.2.1 Onkoplastikkirurgiska tekniker vid bröstbevarande kirurgi ... 95
13.2.2 Marginaler vid bröstbevarande kirurgi ... 96
13.3 Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi ... 97
13.4 Kirurgisk staging/behandling av axillen ... 98
13.4.1 Portvaktskörtelbiopsi i samband med preoperativ behandling ... 101
13.5 Kirurgi vid lokoregionala återfall ... 102
13.6 Kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom ... 103
13.7 Kirurgisk behandling vid duktal cancer in situ ... 104
13.8 Rekonstruktiv kirurgi ... 105
13.8.1 Känslomässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion ... 105
13.8.2 Rekonstruktionsmetoder efter mastektomi ... 106
13.9 Lymfödembehandling – kirurgiska metoder ... 113

Kapitel 14 ... 114
Postoperativ strålbehandling ... 114

14.1 Bakgrund ... 115
14.2 Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer ... 116
14.2.1 Strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi ... 116
14.2.2 Möjligheter att avstå från strålbehandling mot bröstet vid lågrisktumör ... 117
14.2.3 Boostdos mot operationsområdet som tillägg till strålbehandling efter partiell mastektomi ... 118
14.2.4 Hypofraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi ... 118
14.2.5 Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi ... 119
14.2.6 Partiell strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi ... 120
14.3 Strålbehandling efter mastektomi vid invasiv bröstcancer ... 121
14.3.1 Strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 centimeter ... 121
14.3.2 Lokoregional strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi/mastektomi vid tumörer med metastas i de axillära lymfkörtlarna ... 121
14.3.3 Strålbehandling efter partiell mastektomi vid duktal cancer in situ (DCIS) ... 126
14.4 Ledtider för strålbehandling ... 127
14.4.1 Ordningsföljd och systembehandling ... 127
14.5 Invasiv bröstcancer ... 128
14.5.1 N0-sjukdom ... 128
14.5.2 pN+-tumör – efter partiell mastektomi ... 129
14.5.3 N+-sjukdom – efter mastektomi ... 129
14.5.4 Duktal cancer in situ ... 130

Kapitel 15 ... 132
Postoperativ medicinsk behandling ... 132

15.1 Bakgrund ... 132
15.2 Endokrin tilläggsbehandling ... 133
15.2.1 Bakgrund ... 133
15.2.2 Tamoxifen ... 134
15.2.3 Aromatashämmande läkemedel ... 136
15.2.4 Ovariell suppression ... 141
15.2.5 Beslutsverktyg för att stödja beslutet om förlängd endokrin behandling ... 143
15.2.6 Endokrin behandling vid duktal cancer in situ ... 145
15.3 Tilläggsbehandling med cytostatika ... 146
15.3.1 Bakgrund ... 147
15.3.2 Tilläggsbehandling med dosintensiva cytostatika ... 148
15.3.3 Taxaner ... 149
15.3.4 Tilläggsbehandling med dostäta cytostatika ... 150
15.3.5 Kapecitabinbaserade regimer ... 151
15.3.6 Platinabaserade regimer ... 152
15.3.7 Genexpressionsanalys inför cytostatikabehandlingsval ... 152
15.3.8 Ledtider för cytostatikabehandling ... 155
15.4 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling ... 156
15.4.1 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling för HER2-positiv primär bröstcancer ... 156
15.4.2 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling med CDK 4/6-hämmare ... 163
15.4.3 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling med PARP-hämmare ... 164
15.5 Postoperativ behandling med bisfosfonater och denosumab ... 165
15.6 Metastasscreening hos asymtomatiska patienter ... 168

Kapitel 16 ... 170
Bröstcancer och graviditet ... 170

16.1 Bröstcancer under graviditet ... 170
16.1.1 Bakgrund ... 170
16.1.2 Utredning ... 171
16.1.3 Behandling ... 171
16.2 Graviditet efter bröstcancerbehandling ... 174
16.3 Fertilitetsbevarande åtgärder vid bröstcancerbehandling ... 175

16.3.1 Bakgrund ... 175
16.3.2 Frysning av embryon, ägg och äggstocksvävnad ... 175
16.3.3 GnRH-behandling för bevarande av fertilitet i samband med cytostatikabehandling ... 176
16.4 Preventivmedel för kvinnor med bröstcancerbehandling ... 176

Kapitel 17 ... 177
Bröstcancerbehandling av äldre ... 177

17.1 Bakgrund ... 177
17.2 Primärutredning ... 179
17.3 Primär endokrin behandling ... 179
17.4 Preoperativ cytostatikabehandling ... 179
17.5 Kirurgi ... 179
17.6 Postoperativ strålbehandling ... 180
17.7 Postoperativ endokrin behandling ... 182
17.8 Postoperativ cytostatikabehandling ... 182
17.9 Postoperativ anti-HER2-behandling ... 183
17.10 Uppföljning efter behandling ... 184

Kapitel 18 ... 185
Behandling av metastaserad sjukdom ... 185

18.1 Bakgrund ... 186
18.2 Utredning ... 186
18.3 Endokrin behandling ... 188
18.3.1 Allmänna principer ... 190
18.3.2 Endokrin behandling kombinerat med CDK 4/6-hämmare ... 192
18.3.3 Endokrin behandling kombinerat med mTOR-hämmande läkemedel ... 195
18.3.4 Endokrin behandling kombinerat med PI3K-hämmare ... 195
18.4 Cytostatikabehandling ... 197
18.4.1 Allmänna principer ... 198
18.4.2 Första linjens cytostatikabehandling ... 199
18.4.3 Andra och senare linjers cytostatikabehandling ... 201
18.5 Målriktad läkemedelsbehandling ... 204
18.5.1 HER2-receptorblockerande läkemedel ... 204
18.5.2 Angiogeneshämmande läkemedel ... 211
18.5.3 Checkpointhämmare ... 212
18.5.4 PARP-hämmare vid BRCA-muterad metastaserad bröstcancer ... 214
18.5.5 Sacituzumab govitecan ... 215
18.6 Skelettstärkande behandling ... 215
18.7 Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom ... 217

Kapitel 19 ... 218
Behandling av oligometastaser ... 218

19.1 Bakgrund ... 218
19.2 Kirurgi ... 220
19.2.1 Lungmetastaser ... 220
19.2.2 Levermetastaser ... 221
19.2.3 Skelettmetastaser ... 222
19.3 Stereotaktisk strålbehandling ... 222
19.4 Radiofrekvensbehandling ... 224
19.5 CNS-metastaser ... 225

Kapitel 20 ... 226

Bröstcancer hos män ... **226**

Kapitel 21 ... **228**
Understödjande behandling ... **228**

21.1 Tillväxtfaktorerna erytropoetin och G-CSF ... 228
21.2 Antiemetikabehandlingar ... 228
21.3 Behandling av östrogenbristsymtom ... 229
21.4 Behandling av lokala östrogenbristsymtom ... 230
21.4.1 Bakgrund ... 230
21.4.2 Patogenes ... 230
21.4.3 Behandling ... 231

Kapitel 22 ... **233**
Omvårdnad och rehabilitering ... **233**

22.1 Psykosociala aspekter vid bröstcancer ... 233
22.2 Kontaktsjuksköterska ... 233
22.3 Min vårdplan ... 234
22.4 Aktiva överlämningar ... 234
22.5 Löpande cancerrehabilitering ... 234
22.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 234
22.5.2 Grundläggande och specialiserad cancerrehabilitering ... 235

Kapitel 23 ... **236**
Egenvård ... **236**

23.1 Nationella riktlinjer ... 236
23.2 Rökning ... 236
23.3 Komplementär och alternativ medicin ... 236
23.4 Alkohol ... 236
23.5 Hudvård vid strålbehandling ... 236
23.6 Fysisk aktivitet ... 237

Kapitel 24 ... **238**
Palliativ vård och insatser ... **238**

Kapitel 25 ... **240**
Uppföljning ... **240**

25.1 Planering ... 240
25.2 Konventionell uppföljning ... 240
25.3 Intensivuppföljning ... 240
25.3.1 Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare ... 241
25.3.2 Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall ... 241
25.3.3 Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsjuksköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare ... 241
25.3.4 Telefonuppföljning av sjuksköterska jämfört med standarduppföljning på sjukhus ... 242
25.4 Kontralateral bröstcancer ... 242
25.5 Riktlinjer ... 242
25.6 Omvårdnad och rehabilitering ... 243

Kapitel 26 ... **245**
Underlag för nivåstrukturering ... **245**

26.1 Bakgrund ... 245
26.2 Nuvarande nivåstrukturering och utveckling ... 245

26.2.1 Regional strukturering 245
26.2.2 Nationell nivåstrukturering 246
26.3 Framtidsscenario 247

Kapitel 27 248
Kvalitetsregister 248
27.1 Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC) 248
27.2 Cancerregistret 248

Kapitel 28 250
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 250

Kapitel 29 251
Referenser 251

Kapitel 30 358
Vårdprogramgruppen 358
30.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 358
30.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 358
30.3 Jäv och andra bindningar 359
30.4 Vårdprogrammets förankring 360

Bilaga 1 362
Kvalitetsdokument för patologi 362

KAPITEL 1

Sammanfattning

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige såväl som globalt. I Sverige rapporterades 10 893 bröstcancerdiagnoser år 2020, därav 64 män [1] och 1 395 individer avled i bröstcancer, därav 10 män. I Sverige fick 2344 kvinnor (därutöver 11 män) bröstcancerdiagnos år 1960, 1139 avled det året Nordcan 2.0 (iarc.fr). I Sverige ställdes 2500 bröstcancerdiagnoser. Globalt fick 641 000 individer en bröstcancerdiagnos 1980 och 2,3 miljoner fick diagnosen 2020.

Orsaken till att man utvecklar bröstcancer är mångfacetterad; hormonellt relaterade faktorer inkluderande menopausal hormonbehandling (MHT), 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.

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 %. Trots ett markerat ökat nyinsjuknande i bröstcancer, noteras samtidigt en något minskad risk att dö i bröstcancer över tid i Sverige.

Tidig diagnostik med mammografiscreening är en väl etablerad modalitet som resulterar i en reducerad bröstcancerdödlighet.

Den preoperativa och postoperativa medicinska behandlingen av bröstcancer baseras på cancerns biologiska egenskaper och risken för återfall; olika typer av hormonellt verkande mediciner – tamoxifen, aromatashämmare och preparat som specifikt nedreglerar äggstocksfunktionen och anti-HER2-mediciner. Cytostatika är en annan viktig hörnsten i behandlingen av primär bröstcancer; erbjuds patienter som har högre risk för återfall och väldigt ofta om tumören har bristande hormonkänslighet. För att öka säkerheten om man kan låta bli att ge cytostatika rekommenderas att vissa patienter bör få sina cancrar undersökta med så kallad genexpressionaanalyser. Denna typ av analyser kan också en säkrare indelning av de olika bröstcancerundergrupperna.

I Sverige pågår förbättringsarbeten för att förfina och förbättra diagnostiken med nya ”röntgentekniker” av primär bröstcancer, dels för öka den diagnostiska säkerheten och dels för att kunna göra kirurgin mer precis. Bröstbevarande kirurgi med strålbehandling ger likvärdig möjlighet till överlevnad jämfört med om man opererar bort hela bröstet. Det finns även populationsbaserade data som visar att bröstbevarande kirurgi med strålbehandling synes kunna ge bättre överlevnad jämfört med borttagande av hela bröstet. Diagnostiken av bröstcancerns spridning till axillens lymfkörtlar har sedan det senaste decenniet förfinats genom den så kallad sentinel node-biopsitekniken, resulterande i en tydligt minskad risk för postoperativ armsvullnad. Som ett led i utvecklingen av mer skonsam kirurgi med mindre senbiverkningar så pågår projekt som syftar till att bättre kartlägga eventuell spridning till armhålan, samt hur man hanterar en sådan situation med kirurgi eller strålbehandling på ett ännu bättre sätt.

Nästan alla behandlingseffekter som vi beskriver vid ”tidig bröstcancer”; mediciner (tamoxifen, aromatashämmare, ovariell suppression (ablation), olika cytostatikakombinationer och hur man

givet dem med olika kombinationer och doseringsstrategier, bisfosfonater, trastuzumab och jämförelsen mellan primär kirurgi med adjuvant cytostatikabehandling vs. samma mediciner preoperativt) och strålbehandling med olika fraktioneringsmönster är baserade på prospektiva och randomiserade studier; sammanställda i metanalyser på basen av individuella patientdata inom ramen för EBCTCG. De effekter och biverkningar som vi beskriver i detta nationella vårdprogram är därför i stort baserade på mycket robusta data.

För patienter med HER2-positiv och så kallat trippelnegativ bröstcancer (TNBC) rekommenderas sedan några år att den medicinska behandlingen bör ges innan operationen för de flesta patienterna; möjliggör att man kan ändra regim om effekten ej blir som förväntat, detta är i allmänhet ej möjligt om man opererar primärt.

En metaanalys med 4 756 randomiserade patienter jämförde samma typ av cytostatikabehandling innan och efter operationen resulterade i likvärdiga resultat avseende fjärrmetastaser, bröstcanceröverlevnad och total överlevnad. Med den preoperativa strategin kunde man i högre utsträckning erbjuda bröstbevarande kirurgi men man såg också en ökad frekvens av lokala återfall.

En kombination av operation, följt cytostatika (FEC eller EC) och endokrin behandling med 5 års tamoxifen till den vanligaste typen av östrogenreptorpositiv cancer hos medelålders patienter halverar risken att dö. Cytostatika givet varannan vecka är något effektivare och 10 (7) års endokrin behandling är bättre än 5 års behandling.

Strålbehandling adderat till primär kirurgi ger också en överlevnadsvinst. Postoperativ strålbehandling gavs tidigare med 25 behandlingsomgångar, för patienter med sjukdom begränsad till bröstet kan denna behandling nu genomföras med endast fem behandlingsomgångar.

Adjuvant trastuzumab resulterar i likvärdiga relativa effekter för patienter med HER2-driven sjukdom oavsett om cancern var estrogenreceptornegativ eller positiv; bröstcancerdödligheten minskar med ungefär 30 % efter 10 års uppföljning; nota bene den absoluta effekten var 9 % för de med Er-negativ sjukdom och 6,4 % för de med Er-positiv sjukdom.

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 där man kan uppnå långtidsläkning. Den medicinska behandlingen av återfallssjukdomen baseras bland annat på cancerns egenskaper i återfallet och lokalisationen av metastaserna och patienten allmäntillstånd. Vid återfall av bröstcancer har tillägg av cyklin 4/6 hämmande mediciner kombinerad med gängse endokrint verkande behandlingar visat allt mer gynnsamma effekter, även förlängd överlevnad. TNBC med återfall ger kombinationen av checkpointhämning (immunterapi) med samtidig cytostatikabehandling 7 månaders förlängning av medianöverlevnaden, alltså en kliniskt meningsfylld effekt som patienterna bör erbjudas. Därutöver finns medicinen sacituzumab-govitecan för TNBC, ”positive opinion” av EMA oktober 2021, men här föreligger ännu inget hälsoekonomiskt godkännande av TLV/NT.

Vid HER2-positiv sjukdom finns två nya mediciner tucatinib respektive trastuzumab deruxtecan med ”positive opinion” av EMA december 2020 respektive januari 2021. Effekten av trastuzumab deruxtecan har jämförts med nuvarande standard trastuzumab emtansin hos patienter som erhållit anti-HER2-mediciner. Effekten för den förstnämnde indikerar en tydligt bättre effekt jämfört med nuvarande standard.

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

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med bröstcancer.

Vårdprogrammet bygger på upprepade evidensbaserade genomgångar av kunskapsläget sedan år 2000 av Swedish Breast Cancer Group/Svenska Bröstcancergruppen/SweBCG http://www.swebcg.se/. Vårdprogrammet betonar tydligt evidensen för olika åtgärder, samt den relativa och absoluta nyttan med olika interventioner. Den första versionen av vårdprogrammet skrevs med utgångspunkt i Socialstyrelsens riktlinjer från 2014. Riktlinjerna kommer dock inte att uppdateras. Detta innebär att det i denna version av vårdprogrammet kan finnas skillnader mellan vårdprogrammets rekommendationer och Socialstyrens riktlinjer. I de fallen är det vårdprogrammets rekommendationer som bör följas.

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.

Det är också i samklang med de två centrala konsensuspublikationer för tidig bröstcancer respektive spridd bröstcancer [2, 3].

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2022-05-10. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Stockholm/Gotland.

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
2020-02-11	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-06-02	Version 3.1
2020-06-26	Version 3.2
2020-08-25	Version 3.3
2020-10-22	Version 3.4
2022-05-10	Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan se 2.2 De viktigaste nyheterna

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 De viktigaste nyheterna

Version 4.0

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor i Sverige och i många länder i västvärlden. I Sverige har vi haft ett ökat insjuknande över tid men trots detta är dödlighetstalen relativt stabila – i långsamt sjunkande. Vad gäller insjuknande i bröstcancer kan man notera att man från 2003 och framåt haft en tydlig reduktion insjuknande i åldern 50 till 60 år. Den rimligaste förklaringen till denna positiva utveckling är det minskande användandet av menopausal hormonell terapi (MHT), tidigare benämnt ”HRT”.

Ärftlighetsutredning. Nu rekommenderas att alla med TNBC oavsett ålder bör erbjudas testning. Tre nya gener (BARD1, RAD51C och RAD51D) är föreslagna för ärftlighetsutredning.

Preoperativ behandling. I vårdprogrammet tydliggörs ånyo behovet att patienter med trippelnegativ och HER2-positiv bröstcancer alltid bör rekommenderas preoperativ behandling och ej erbjudas primär kirurgi. Gäller patienter som har större primärtumörer än 2 cm och/eller morfologiskt verifierad spridning till armhålans lymfkörtlar. Vi rekommenderar att karboplatin ska vara en del av den preoperativa terapin av trippelnegativ bröstcancer.

Icke antracyklininnehållande regimer kan minska risken för långtidsbiverkningar. Vi framhåller att man kan erbjuda en icke antracyklininnehållande regimer neoadjuvant/adjuvant för att minska risken för långtidsbiverkningar; kardiovaskulära biverkningar och AML/MDS. Detta är en delikat avvägning eftersom antracyklininnehållande regimer i allmänhet anses vara något bättre.

De-eskalering av kirurgisk behandling. Den kirurgiska behandlingen är modifierad med en undergrupp av patienter som har 1–2 positiva sentinel node körtlar vid en ”kliniskt negativt axill”. Vårdprogrammet rekommenderar för dessa patienter; i stället för konventionell axillutrymning bör man ge primär radioterapi för att reducera risken för senkomplikationer. Vidare rekommenderas vid begränsad axillmetastasering vid initial utredning och god respons med klinisk nodnegativitet efter preoperativ behandling att man genomför ”targeted axillary dissection” i stället för konventionell axillarutrymning. Målet är minska risken av senmorbiditet i form av lymfödem.

Radioterapi med fem dagliga fraktioner. För primär bröstcancer bara lokaliserad själva bröstvävnaden öppnar vi upp för möjligheten att i stället för tidigare standard nu ge radioterapi med endast 5 dagliga fraktioner.

Duration av förlängd endokrin behandling för luminal bröstcancer. Det finns studier med både tamoxifen- och aromatashämmare som indikerar att 10 år total postoperativ behandlingstid är något bättre än 5 års behandling. Det finns nu också en studie som visar att 7–8 års adjuvant endokrin terapi möjligtvis är ett likvärdigt alternativt jämfört med 10 års terapi.

Genexpressionsanalys för luminal bröstcancer Indikationer för användning av genexpressionsanalys för luminal bröstcancer har förtydligats med mål att prognostiska informationen av dessa analyser ska gynnas flera bröstcancerpatienter enligt nuvarande evidens. En tydlig beskrivning om hur man ska tolka resultat av dessa analyser har också lagts till. Samtidigt har man följt internationella rekommendationer om hur man ska analysera och tolka resultat från Ki-67 analys där där Ki67 ≤ 5 % eller ≥ 30 % (som genomsnitt värde) rekommenderas som är säkrare gränsvärden för prognosen.

Tillägg med abemaciklib till endokrin behandling. För högrisk luminal bröstcancer (> 3 positiva lymfkörtlar eller 1–3 lymfkörtlar och en av följande: grad 3 eller T3–4) rekommenderar vårdprogrammet att överväga postoperativ behandling med abemaciklib i 2 år som tillägg till endokrin behandling.

Adjuvant neratinib till vissa patienter. Vårdprogrammet rekommenderar också att patienter med högrisk HER2-positiv och som samtidigt har tumörer som är ER-positiva; som inte fått preoperativ HER2-terapi med dubbelblockad, eller motsvarande terapi som postoperativa tilläggsbehandling, eller om inte fått trastuzumab emtansin i händelse av icke pCR, bör erbjudas 1 år med adjuvant neratinib, utöver den konventionella behandlingstiden på 1 år med adjuvant trastuzumab.

PD-L1 analyser inför behandlingsval. Vid metastatisk trippelnegativ bröstcancer rekommenderas som första linjens terapi en kombination av cytostatika och checkpoint-hämmare (atezolizumab plus nab-paklitaxel alt pembrolizumab plus paklitaxel eller nab-paklitaxel eller karboplatin/gemcitabin) för patienter som är aktuella för denna kombination utifrån PD-L1 analys. Inför behandlingsval rekommenderar vårdprogrammet att genomföra båda PD-L1 analyser som är prediktiva för atezolizumab (PD-L1 analys på immunceller) resp pembrolizumab (combined positive score).

Vidare rekommenderas för patienter BRCA bärarskap, med återfall av sjukdomen, behandling med en PARPinihibitor.

Kartläggning av PIK3CA genen Man rekommenderar också en större lyhördhet avseende genomisk kartläggning av återfallcancern för PIK3CA genen hos patienter med luminal bröstcancer. Om mutation påvisas rekommenderas alpelisib i kombination med fulvestrant.

Rekommendationer vid HER2-positiv metastaserad sjukdom. För patienter med HER2-positiv sjukdom som erhållit två linjer med terapi så rekommenderas användning av trastuzumab-deruxtekan. Som tredje linjens terapi anti-HER2 terapi rekommenderas tukatinib i kombination med trastuzumab och kapecitabin. Det finns inga direkta jämförelser mellan trastuzumab deruxtecan och tucatinib; indirekta jämförelser gör att för tredje linjens behandling rekommenderas i första hand trastuzumab-deruxtecan över tukatinib-trastuzumab-kapecitabin. Detta alternativ gäller för de som tidigare ej behandlats med trastuzumab-deruxtecan.

Nytt kapitel om bröstcancer hos män Slutligen har man för första gången inkluderat i vårdprogrammet ett separat kapitel om bröstcancer hos män.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För bröstcancer finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) framtaget, 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 Kunskapsbankens webbplats:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardforlopp/

Väntetiderna i SVF följs upp på nationell nivå. SVF infördes under 2015 och visar att patienter med cancer som utretts enligt standardiserat vårdförlopp får behandling snabbare än tidigare. För

SVF bröstcancer redovisas väntetiderna, se nedanstående länk:
https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/statistik/svf-statistik/

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

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 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 studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:

https://www.sbu.se/sv/publikationer/nya-vetenskap-och-praxis/sa-beskriver-sbu-det-samlade-bevislaget

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

Svenska Bröstcancergruppen ((https://www.swebcg.se/) etablerade ett nationellt vårdprogram benämnt nationella riktlinjer redan år 2000. De senaste uppdateringarna är från 2014 och 2018 (två versioner) utarbetade enligt RCCs manual och godkänts av RCC i samverkan. Syftet med programmet var att åstadkomma regional samverkan och få en nationell samsyn avseende diagnostik, behandling och uppföljning av bröstcancer. Vårdprogrammet har alltså uppdaterats kontinueligt, 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 i hela landet.

Ett par av medlemmarna i SweBCG 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 behandlingar, både vid primär cancer 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.

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.

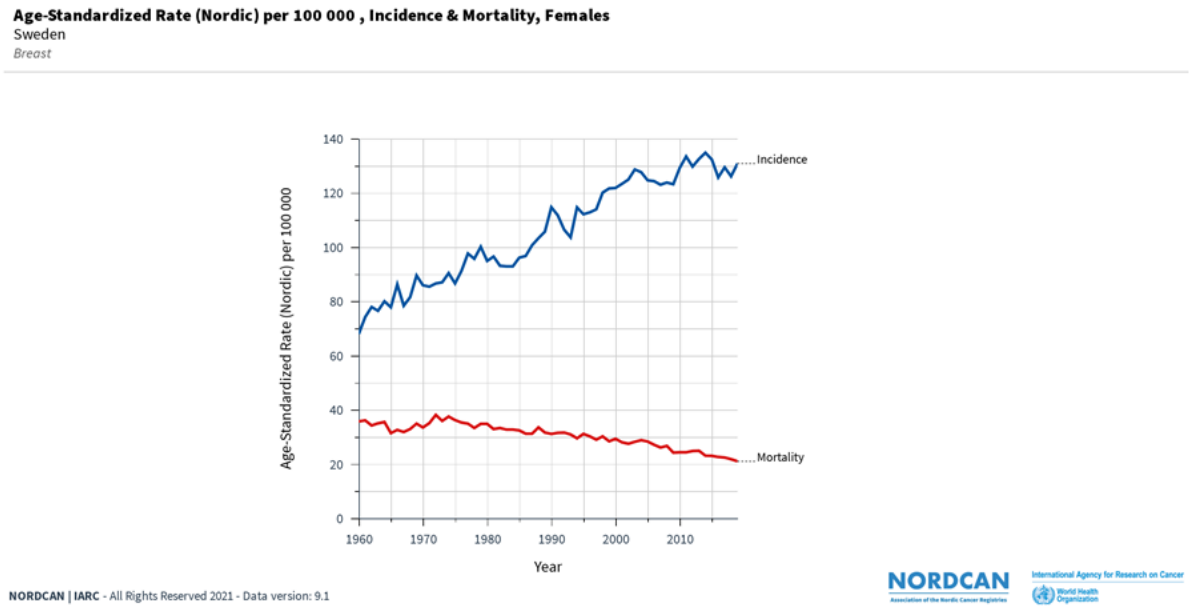
- Miljöfaktorer har en avgörande roll för utvecklingen av bröstcancer (++++).
- Mutationer i *BRCA1* och *BRCA2* ökar risken mycket kraftigt (++++).
- Viktiga reproduktiva riskfaktorer är: få barn, hög ålder vid första barnets födelse och sen menopaus (++++).
- Menopausal hormonbehandling i klimakteriet 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 brösttäthet (++++) 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 Insjuknande i bröstcancer i Sverige

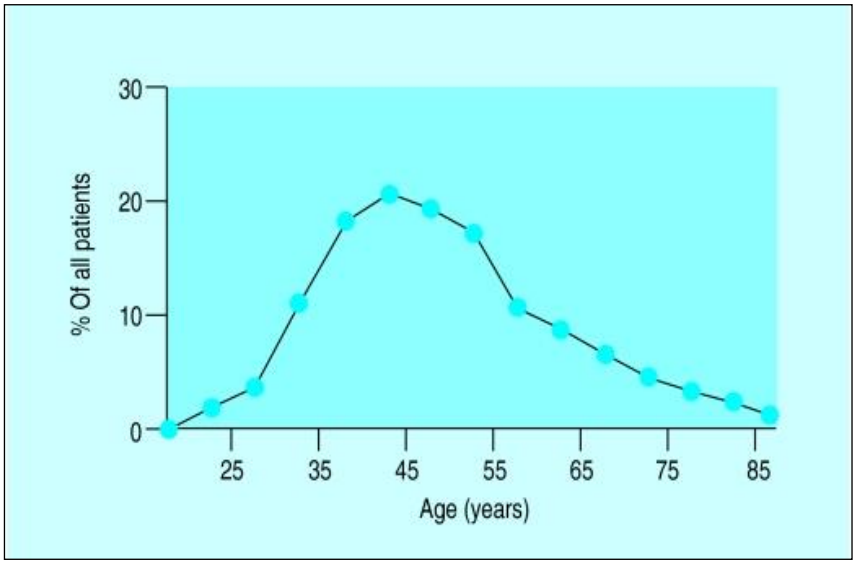
Mer än var tionde kvinna i Sverige kommer att drabbas av bröstcancer under sitt liv. Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige såväl som globalt.

I Sverige rapporterades 10 893 bröstcancerdiagnoser år 2019, därav 64 män [1], och 1 395 individer avled i bröstcancer, därav 10 män [4, 5]. Den åldersstandardiserade incidensen i bröstcancer har nära fördubblats sedan 1960 räknat per 100 000 kvinnor, se figur 1 [6]. I absoluta tal var ökningen ännu mer påtaglig: I Sverige fick 2 344 kvinnor (11 var män) bröstcancerdiagnos år 1960, och 1 139 avled det året. Globalt fick 641 000 individer en bröstcancerdiagnos 1980 och 2,3 miljoner fick diagnosen 2020 [1, 5].
2014 dog fler kvinnor i Sverige av lungcancer (n = 1 898), samtidigt som antalet döda kvinnor i tjock- och ändtarmscancer var nästan detsamma (n = 1 354) [7-9]. Bland de kvinnor som dör före 65 års ålder är dock bröstcancer en vanlig dödsorsak [10] (figur 2).

Figur 1. Insjuknande (röd) och dödlighet (grön) över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN [6].



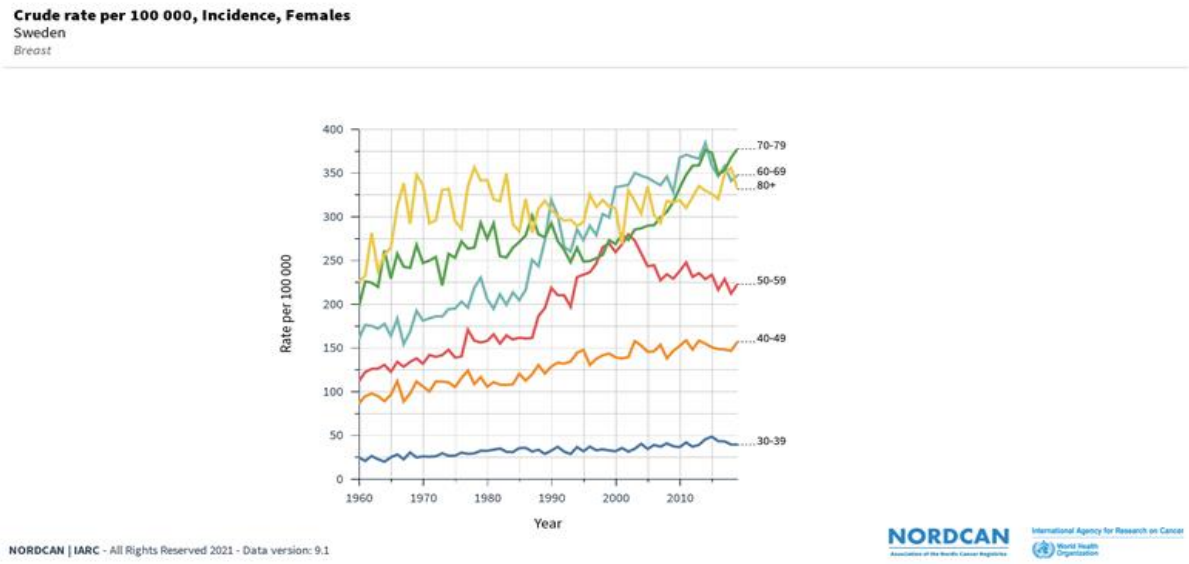
Figur 2. Bröstcancer som dödsorsak bland kvinnor i olika åldrar. Copyright 2000, British Medical Journal. Printed with permission [10].



4.1.1 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 [6].

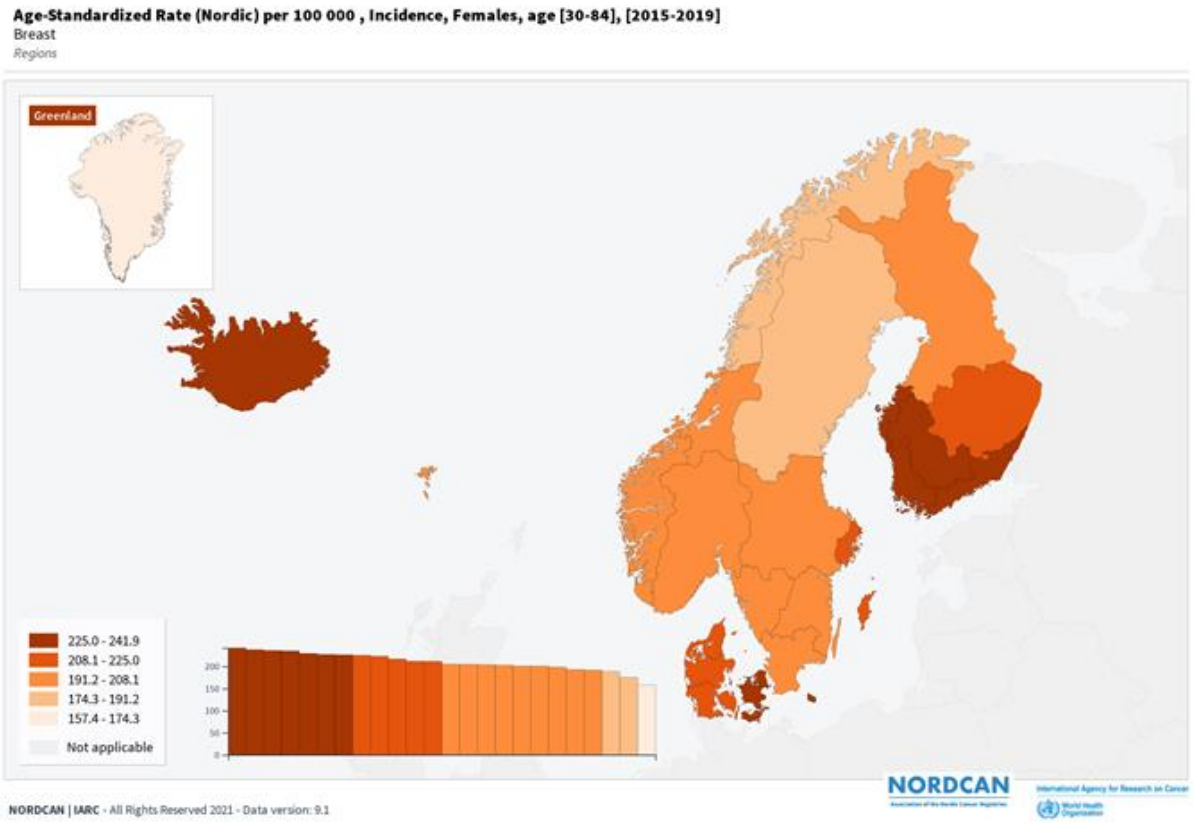
Figur 3. Insjuknande i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN [6].



4.1.2 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 [6].

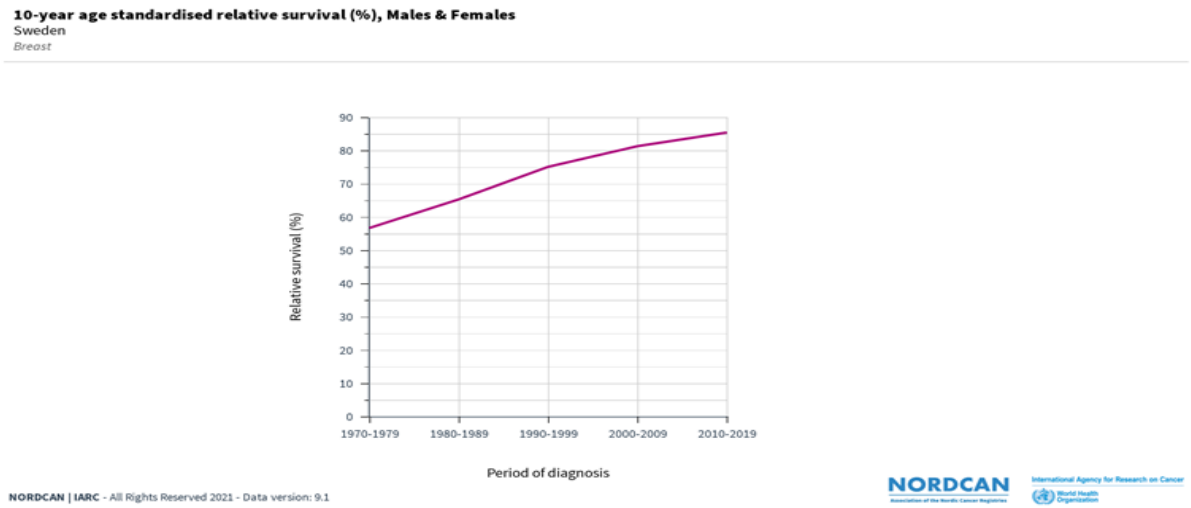
Figur 4. Skillnader i insjuknande i Norden. Källa: NORDCAN [6].



4.2 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 1960-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 % [6]. 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 % [8].

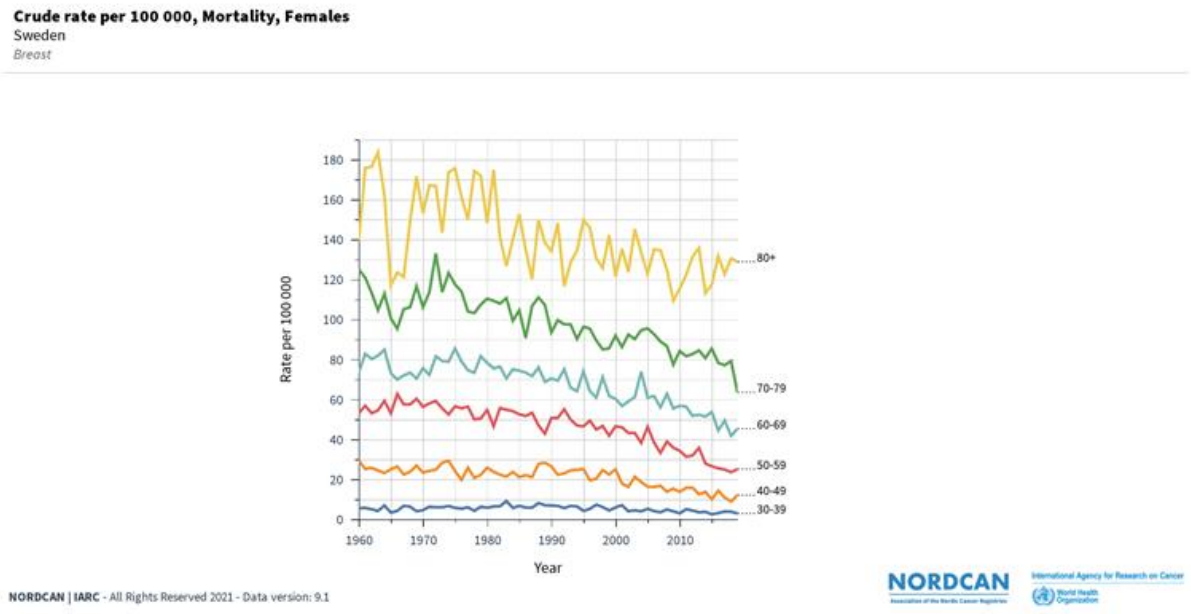
Figur 5. Relativ 10-årsöverlevnad över tid. Källa: NORDCAN [6].



4.3 Dödlighet

Dödligheten i bröstcancer per 100 000 personer har minskat under senare decennier, se figur 2 och figur 6 [6].

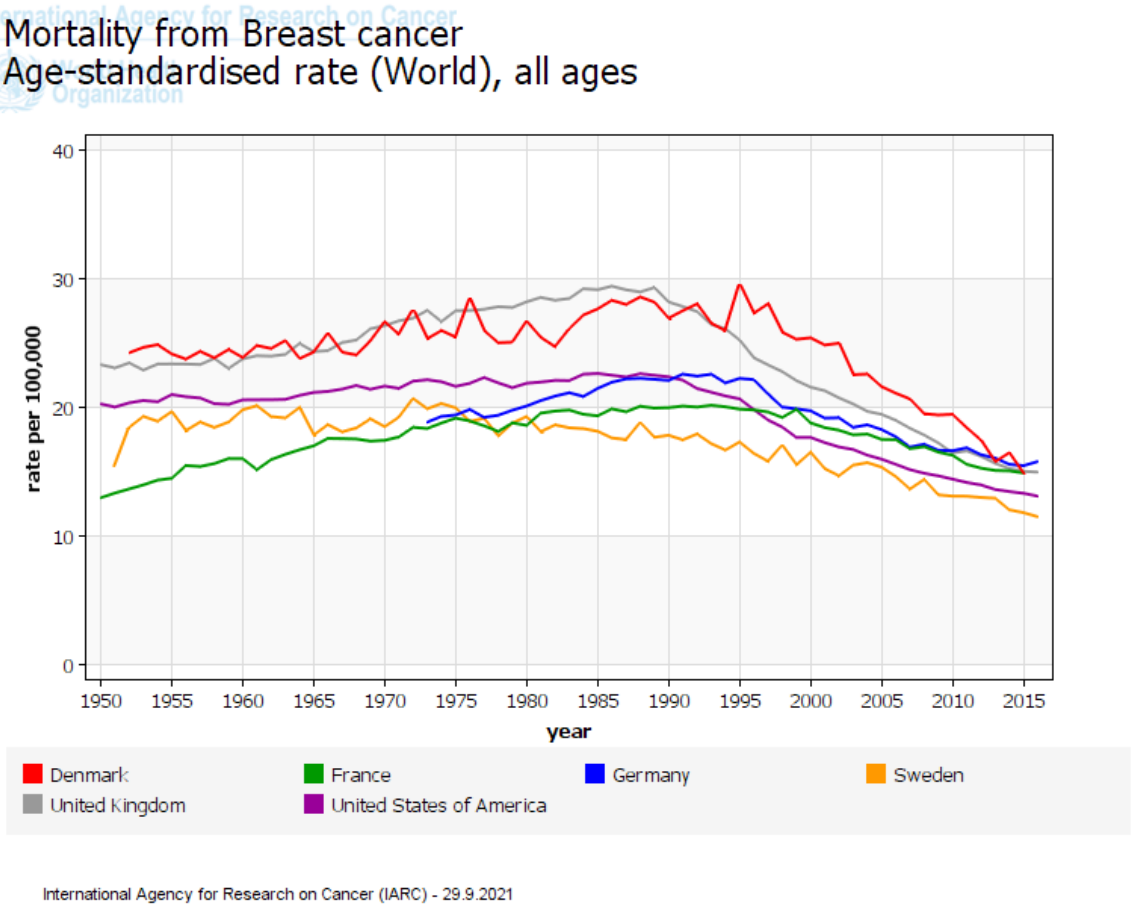
Figur 6. Dödlighet per 100 000 personer i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN [6].



4.3.1 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 när alla åldrar inkluderas.

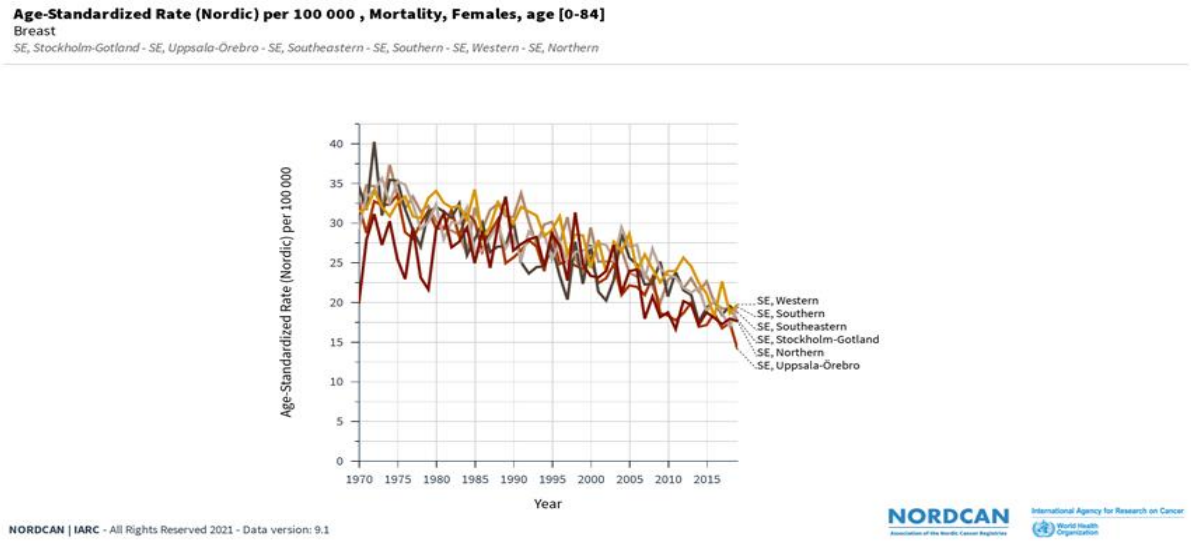
Figur 7. Dödlighet per 100 000 personer 35–69 år i olika länder. Åldersstandardiserat efter ”The World Standard Population”. Källa: WHO [11].



4.3.2 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 när analysen begränsas till åldrarna 35–69 år.

Figur 8. Dödlighet per 100 000 personer i olika sjukvårdsregioner över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN [6].



4.4 Kan vi lita på statistiken?

4.4.1 Insjuknande

Sverige har sedan 1958 ett välfungerande cancerregister. Diagnostiserade fall ska anmälas av både behandlande läkare och patolog. Detta gör registreringen mycket komplett och i en studie av alla vårdade på sjukhus med bröstcancer fanns 98,6 % med i cancerregistret [12]. 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 [13].

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 ska inte rapporteras enligt Cancerregistrets instruktioner [13], 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 tidigare upptäckt av tumörer. Dessa skulle annars ha hittats senare när 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 % [14]. 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.

4.4.2 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 eftersom 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 när 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.

4.4.3 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 [15]. Man har tidigare befarat att validiteten gått ned på grund av en minskande obduktionsfrekvens, men det har samtidigt föreslagits att detta kan ha kompenserats av förbättrad bilddiagnostik.

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 eftersom 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 av både screening och förbättrad tilläggsbehandling [16-18]. Utifrån dödlighetstrender är det dock svårt att bestämma hur stor effekt till exempel screeningen haft; för detta fordras individbaserade analyser [19]. 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.

4.5 Definition

Tidigare ansågs bröstcancer uppkomma i bröstkörtelns gångar (duktal 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) [20]. Tumörer som utgår från annan vävnad, till exempel sarkom, definieras inte som bröstcancer. Bröstcancer finns i två former: invasiv och cancer in situ (CIS). CIS respekterar

basalmembranen i cellskiktet och anses inte ha förmåga att kunna invadera omgivande vävnad. CIS kan sedan vara duktal (DCIS) eller lobulär (LCIS) [21]. Cancerregistret registrerar både invasiv cancer och CIS, och sedan ett par år rapporteras de separat [13]. Vad gäller CIS vacklar språkbruket och en del behandlare föredrar att kalla CIS för ett förstadium till bröstcancer.

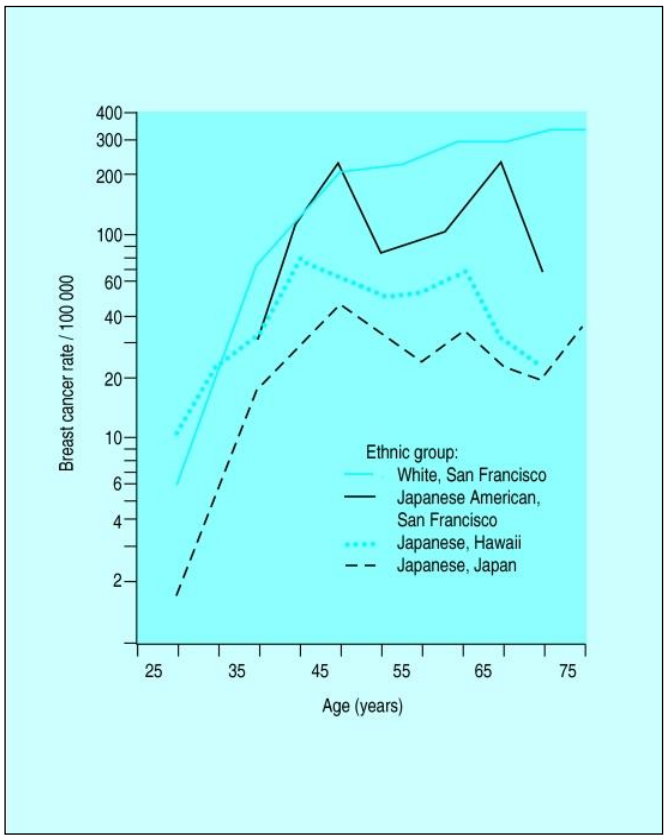
4.6 Naturalförlopp – patogenes

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. Karcinogenesen påverkas starkt av balansen mellan onkogener (uppreglerade vid cancer) och tumörsuppressorgener (inaktiverade vid cancer). Bröstcancerprogressionen och tillväxten stimuleras sedan av hormoner (främst steroidhormoner) och olika tillväxtfaktorer [21].

Kvinnliga könshormon har en tydligt stimulerande effekt på bröstkörteln och störst är effekten när både östrogen- och progesteronnivåerna är höga [22]. Detta är fallet sent i menscykeln eller vid hormonersättningsbehandling 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 [10], 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 [10].



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 antiöstrogen behandling. Prediktiva faktorer presenteras också närmare i kapitel 9.

Etablerade prognostiska och prediktiva faktorer är till största delen tumörrelaterade, men man har alltmer 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 [23, 24].

4.7 Orsaker

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 atombomsexplosionerna [10, 25]. Strålbehandling vid Hodgkins lymfom har i flera studier visats öka risken och detta gäller också efter strålbehandling av barncancerpatienter där strålfältet inkluderat bröstkörtlarna [26]. Mammografi har också föreslagits öka risken för bröstcancer, men detta är mycket svårvärderat eftersom de flesta studier baseras på extrapoleringar från betydligt högre röntgenexponeringar [27]. Modern mammografiteknik anses ge relativt låga stråldoser och risken för att utveckla bröstcancer kan betraktas som låg.

4.7.1 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, eftersom 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 hormonersättning och livsstil), vilka är viktiga för att förstå biologiska mekanismer och ge underlag till hälsorekommendationer.

4.7.2 Sociodemografiska 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 1980-talet en ”klassisk” bild med en svag ökning fram till tiden för menopaus då det fanns en platå i insjuknandet perimenopausalt. Efter denna platå 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 [13].

En stark riskfaktor är ursprungsland, där Europa och USA har den högsta incidensen följt av Asien och sist Afrika [10]. Som diskuterats ovan påverkas risken snabbt vid migration och denna riskfaktor torde därmed vara en markör för livsstil eller reproduktivt mönster.

En annan riskfaktor är hög socioekonomisk status och/eller lång utbildning [10]. Man har uppfattat att detta skulle kunna vara en markör för andra riskfaktorer, till exempel sent barnafödande eller användning av hormonersättning (se nedan), men även efter justering för dessa kvarstår effekten. En ytterligare förklaring kan vara att högutbildade kvinnor deltar i screening i större utsträckning.

4.7.3 Genetiska faktorer

Risken för bröstcancer ökar när det finns andra i släkten med sjukdomen och detta beskrivs utförligt i kapitel 10 Ärftlig bröstcancer. De identifierade bröstcancergenerna *BRCA1* och *BRCA2* står för 2–5 % av alla sjukdomsfall [28]. Dessa gener är högpenetranta och en metaanalys rapporterade att den kumulativa risken vid 70 års ålder för en *BRCA1*-mutation var 57 % (95 % KI 47–66 %) och för en *BRCA2*-mutation 49 % (40–57 %) [29].

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 kallade single nucleotide polymorphisms (SNPs) som är relativt vanliga faktorer men med låg penetrans [30].

4.7.4 Reproduktiva faktorer

Tidig menarche ökar risken för bröstcancer och på samma sätt ökar risken vid en sen menopaus [10, 25]. En sen första graviditet ökar också risken [31]. Kvinnor som inte fött barn eller fött få barn har en ökad risk, och för varje barnafödsel minskar risken med 7 % enligt en stor metaanalys [32]. Amning har länge ansetts skydda mot bröstcancer och samma analys visade att risken minskar med 4 % för varje extra amningsår.

4.7.5 Exogena och endogena hormoner

Höga endogena nivåer av östrogen ökar risken för bröstcancer [33]. Detta återspeglas också i den tydliga riskökning som ses vid användning av menopausal hormonbehandling (MHT) i klimakteriet [34]. Under 1990-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 MHT [35]. Framför allt är det kombinationspreparaten, med både östrogen och gestagener, som ökar risken. Man har dock samtidigt observerat att kvinnor som tar MHT ofta får relativt godartade tumörer [34]. 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 (WHI), avbröts efter en medeluppföljning på 5,6 år eftersom 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 [36].

En stor studie med MHT till postmenopausala kvinnor publicerades i slutet av augusti 2019. Studien hade en prospektiv design, och individuella patientdata från 108 647 postmenopausala kvinnor som utvecklade bröstcancer under uppföljningen analyserades med metaanalysdesign. Medelvärdet för insjuknandeålder var 65 år. Den 20-åriga risken att utveckla bröstcancer utan hormonersättningsmedel var 6,3 %. För kombinationsbehandlingen var risken 8,3 % efter 5 års användning och 10,3 % efter 10 års användning. För östrogen enbart var risken tydligt lägre. Risken att utveckla bröstcancer kvarstod många år efter att man avslutat behandlingen, förutom

för dem som behandlats under 1 års tid. Riskökningen var tydligast för HR-positiva cancrar, men man såg också en riskökning hos patienter med ER-negativa cancrar [37].

Man beräknade också att ungefär 1 miljon kvinnor har utvecklat bröstcancer sedan 1990 beroende på användandet av MHT. Till skillnad från långtidsuppföljningen av WHI-studien såg man en ökad dödlighet även hos dem som använde östrogen enbart. Den relativa risken var 1,35 (95 % KI 1,24–1,47) för dem som använt östrogen 5 år eller mer. För kombinationsbehandlingen var den relativa risken 1,64 (95 % KI 1,52–1,76) avseende bröstcancerdödlighet [38].

P-piller introducerades på 1960-talet och de första preparaten innehöll höga doser av både östrogen och gestagener. I en stor metaanalys från mitten av 1990-talet visades en liten men ökad risk för bröstcancer i samband med p-pillerintag. Denna risk försvann 10 år efter avslutad behandling [39]. Nyare preparat som innehåller lägre doser och andra typer av östrogen och gestagener är mindre studerat och olika studier har gett olika resultat [40]. 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 [41, 42].

4.7.6 Livsstil – kroppskonstitution

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 [28].

4.7.7 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 cm^2 eller 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 beaktas av två anledningar. Dels minskar mammografisensitiviteten om bröstet är tätt, med andra ord är det svårare för radiologen att identifiera en cancer [43]. Dels har ett stort antal studier visat att mammografisk täthet är en stark riskfaktor för bröstcancer [44]. Kvinnor med mycket täta bröst har, jämfört med kvinnor med mycket liten täthet, 4–5 gånger högre risk att i framtiden drabbas av bröstcancer [45]. Mammografisk täthet håller för närvarande på att studeras i modeller för risken att utveckla bröstcancer.

4.7.8 Tidigare sjukdomar i brösten

Både tidigare invasiv bröstcancer och duktal 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 [25]. LCIS kan dock närmast ses som en markör för ökad risk, eftersom en efterföljande bröstcancer kan uppkomma på en helt annan lokal i brösten och en eventuell invasiv cancer är ofta duktal och inte lobulär. Hyperplasi i epitelcellerna ökar också risken, speciellt vid atypisk duktal 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 [10].

4.7.9 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) [28], vilka med jämna mellanrum sammanställer alla tillgängliga 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” [28]. 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, kalcium 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 kroppskonstitution. 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 [46]. Ett betydande metodologiskt problem i dessa studier är dock svårigheten att uppskatta bröststorlek och att bröststorleken samvarierar med andra riskfaktorer såsom 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 [47] respektive 1,20 [48]. Viktökning i vuxen ålder 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 [28].

Även den intrauterina miljöns betydelse har studerats och enstaka studier har visat att detta skulle kunna påverka senare bröstcancerrisk [49]. 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 % KI 1,01–1,05) [50]. Risken var mindre när analysen begränsades till de tre inkluderade kohortstudierna, 1,02 (95 % KI 1,00–1,04).

Vitamin D är en möjlig skyddande faktor och en relaterad faktor är paratyreoideasjukdomar, men analyser av kostintag, nivåer i blodet och registerstudier har inte varit entydiga [51]. På samma sätt har man i ett stort antal fallserier och fall-kontrollstudier undersökt om det finns ett samband mellan tyreoideasjukdom och tyreoideahormon och bröstcancer, men resultaten har inte varit entydiga [52]. Här saknas dock till stor del prospektiva analyser med data på hormonnivåer, andra exponeringar och behandling.

4.7.10 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 [53]. En kanadensisk expertpanel

konstaterade dock 2009 att evidensen är förenlig med att det finns ett kausalsamband mellan rökning och bröstcancer [54]. Sedan dess har flera studier publicerats och i IARC:s senaste expertutlåtande konstaterar man att rökning kan vara en orsak till bröstcancer [53]. 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 [55]. Elektromagnetiska fält har diskuterats som en möjlig riskfaktor sedan 1970-talet. En nyligen gjord metaanalys fann en liten risk (RR 1,07, 95 % KI 1,02–1,13) men detta har inte rapporterats av tidigare metaanalyser [56]. 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 en så kallad recall-bias i fall-kontrollstudier, 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 [57, 58]. Duijts et al. [59] fann i sin översikt dessutom tecken till en så kallad publikationsbias, 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 [60].

KAPITEL 5

Primär prevention

Sammanfattning

- Kemoprevention med SERM (tamoxifen eller ralofixen) i 5 år minskar risken för bröstcancer utan att påverka risken för bröstcancerdöd (++++). Behandlingen ökar risken för tromboemboliska händelser och endometrialcancer medan den minskar risken för frakturer (++++).
- Kemoprevention med aromastashämmare (anastrozol eller exemestan) i 5 år minskar risken för bröstcancer utan att påverka risken för bröstcancerdöd (++++). Behandlingen är kopplad till ökad risk för benförlust och utveckling av osteoporos (++++).

Rekommendationer

- Regelbunden fysisk aktivitet bör rekommenderas eftersom det minskar risken att utveckla bröstcancer (B).
- Postmenopausala kvinnor bör rekommenderas att eftersträva normalvikt (A).
- För kvinnor ≥ 35 år med högrisk att insjukna i bröstcancer (tidigare diagnos av atypisk hyperplasi eller LCIS; ärftlighetsanamnes för bröstcancer med en relativ risk som bedöms 4 ggr högre än normal population för kvinnor < 45 år eller 2 ggr högre för kvinnor ≥ 45 år) kan man diskutera primär prevention med Tamoxifen (20 mg per dag i 5 år; pre- eller postmenopausala kvinnor) eller raloxifen (60 mg per dag i 5 år; endast postmenopausala kvinnor) eller aromatashämmare (anastrozol 1 mg per dag i 5 år; exemestan 25 mg per dag i 5 år; endast postmenopausala kvinnor)(B). Patienten bör informeras om potentiella nyttan och risker med primär prevention innan beslutet tas v.g. se sammanfattning och förklarande text; (B).
- Kemoprevention rekommenderas inte för kvinnor med BRCA1 eller 2 mutation eller kvinnor som tidigare fått strålbehandling mot torax på grund av avsaknad av evidens (D; var god se kapitel 10).
- För kvinnor med hög risk att insjukna i bröstcancer kan man diskutera primär prevention med selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM). Dock måste man beakta risken för tromboembolisk sjukdom och frakturer (A). Vid ökad risk för tromboembolisk sjukdom är anastrozol ett bättre alternativ. Dock måste man beakta risken för reducerad benmineralhalt (B).
- Om MHT sätts in för övergångsbesvär ska behandlingen tidsbegränsas beroende på den tydligt ökade bröstcancerrisken med kombinationen östrogen-gestagen men i lägre nivå också med östrogen enbart, viktigt med kortvarig behandling (v.g. se kapitel 4) (A).

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 [61]. Förutom förändringar i folkmängd och åldersstruktur 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 [62].

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 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 tromboembolisk sjukdom, en 56 % ökad risk för endometriecancer (105 vs 63 individer) och 34 % minskad risk för kotfrakturer (494 vs 798 individer) [63].

Aromatashämmaren anastrozol har också använts i en preventionsstudie för kvinnor 40–70 år (IBIS II), en placebokontrollerad studie med 3 864 randomiserade individer. Efter 5 års medianuppföljning hade 40 individer (2 %) i anastrozolarmen utvecklat bröstcancer (invasiv cancer och cancer in situ), i placeboarmen 85 individer (4 %) (HR 0,47, 95 % KI 0,32–0,68, $p < 0,0001$) [64]. I en uppdaterad analys av IBIS-II studie efter medianuppföljningstid på 131 månader kunde man se fortsatt minskat risk för bröstcancer under andra 5-årsperiod utan ökad risk för nya långvariga biverkningar. Däremot kunde man inte se någon skillnad avseende risk för bröstcancerdöd [65]. 1 410 individer av 3 864 från IBIS II accepterade deltagande i ”bensubstudien”; anastrozol med eller utan risedronat, och bisfosfonattillägget resulterade i reducerad benmineralförlust jämfört med enbart anastrozol efter 3 års medianuppföljning [66]. I en av IBIS II-kohorterna randomiserades 2 980 med en cancer in situ-diagnos mellan anastrozol och tamoxifen; efter 7 års medianuppföljning hade man noterat 144 bröstcancerhändelser, 67 i anastrozolarmen och 77 i tamoxifenarmen [67] (HR 0,89, 95 % KI 0,64–1,23), alltså ingen kliniskt och statistiskt signifikant skillnad.

Även exemestan har testats i en randomiserad placebo-kontrollerad studie (MAP3) som kemoprevention för kvinnor med ökad risk för bröstcancer på grund av ärftlighet eller tidigiare diagnos av atypisk hyperplasi eller in situ och man såg en statistiskt signifikant minskning i årlig incidens av bröstcancerdiagnos från 0,55 % (placebo) till 0,19 % (exemestan) med HR 0,35 (95 % KI: 0,18-0,70) utan ökad risk för biverkningar efter medianuppföljning på tre år [68].

I en uppdaterad meta-analys från US Preventive Services Task Force som inkluderade alla 10 randomiserade studier i ämnet, kunde man se att tamoxifen (versus placebo; 4 studier, 28241 kvinnor) minskade risken för bröstcancerdiagnos med poolad RR 0,69 (95 % KI: 0,59–0,84), raloxifen (versus placebo; 2 studier, 17806 kvinnor) med poolad RR 0,44 (95 % KI: 0,24–0,80), aromatashämmare (versus placebo); 2 studier, 8424 kvinnor) med poolad RR 0,45 (95 % KI: 0,26-0,70). Däremot kunde man inte bevisa någon skillnad avseende bröstcancer- eller total mortalitet i någon av jämförelser. Tamoxifen och raloxifen ledde till ökad risk för tromboemboliska händelser (större risk för tamoxifen än raloxifen), endometrialcancer och katarakt men minskad risk för frakturer [69]

Trots vinsten med kemoprevention avseende bröstcancerrisk, är implementeringen av denna strategi svår med tanke på avsaknad av överlevnadsvinst, risk för biverkningar och svårigheter

kring definiering av högriskgrupper som är aktuella för kemoprevention. Vårdprogrammets rekommendationer baseras på två nyligen publicerade riktlinjer från ASCO och US Preventive Services Task Force [70, 71].

En påverkbar riskfaktor är menopausal hormonbehandling (MHT). 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 [72]. I en studie från samma grupp såg man däremot ingen riskökning av ren östrogenersättning hos hysterektomerade postmenopausala kvinnor [73].

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

Man såg i dessa tre studier

a. upp till 2,4 gånger ökad risk att få återfall
b. 40 % ökad risk att få återfall
c. 30 % ökad risk att få återfall [74-76].

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 [76].

KAPITEL 6

Screening

Rekommendationer

- I Sverige rekommenderar Socialstyrelsen populationsbaserad mammografiscreening för åldern 40–74 år (A).
- För personer med ärftligt ökad risk kan andra intervall eller metoder vara aktuella, se kapitel 10 Ärftlig bröstcancer.

6.1 Mammografiscreening

Socialstyrelsen rekommenderar att alla kvinnor i åldern 40–74 år erbjuds screening för bröstcancer med mammografi var 18–24 månad https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/slutliga-rekommendationer/brostcancer/. I randomiserade studier har mammografisk hälsokontroll visats minska dödligheten i bröstcancer i de screenade åldersgrupperna. Minskningen av dödlighet är i storleksordningen 20–25 % [77] i hela populationen, och ännu högre bland dem som har deltagit i screeningen (++++) [18, 78, 79]. Effekten av screening har dock ifrågasatts och det finns även en diskussion om att screeningen leder till överdiagnostik [77, 80, 81].

Tack vare effektivare tilläggsbehandling kunde man tänka sig att minskningen av dödlighet relaterad till mammografiscreening är lägre i dag än när de första screeningstudierna gjordes [17]. Detta motsägs dock av studier som snarare visar att minskningen av dödlighet ökar med tiden [18, 19, 79, 82-84], men detta är svårt att analysera eftersom patienterna samtidigt får mer och effektivare tilläggsbehandlingar. 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. Vissa regioner 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 misstänkta fynd vid screeningmammografi ställer särskilda krav. Många av de förändringar som upptäcks är icke-palpabla och kräver punktion med ultraljudsvägledning eller stereotaxi.

På senare tid har diskussionen växt kring hur artificiell intelligens (AI) kan användas i mammografiscreening. AI innebär att man tränar datorprogram på en stor mängd bilder med och utan bröstcancer, och sedan använder datorprogrammet för att analysera nya mammografibilder i screeningen. AI kan användas för att triagera undersökningarna före röntgenläkaren bedömer bilderna. AI kan användas parallellt med röntgenläkaren, antingen som beslutsstöd eller som en oberoende granskare. AI kan även användas för efterkontroll efter att ordinarie bedömning är

klar. Det finns flera retrospektiva studier som visar lovande resultat för AI jämfört med röntgenläkare. I nuläget finns inte tillräckligt med vetenskapligt stöd för att rekommendera AI för användning inom screeningprogrammet. Det behövs välkontrollerade, prospektiva studier. Två sådana har startats 2021 i Sverige, dels ScreenTrust CAD i Stockholm [NCT04778670] och dels MASAI i Skåne [NCT04838756]. Ytterligare en är under uppstart i Östergötland, AI-ROL, [NCT05048095]. Resultaten av dessa studier väntas under 2022–2023.

6.2 Andra screeningmetoder

Det finns i nuläget inte någon evidens för alternativa metoder för screening eller för att kvinnor med s.k. täta bröst (mycket körtelvävnad) ska undersökas med någon ytterligare eller annan metod än mammografi, då mammografi kan ha begränsningar för just denna grupp [85]. Socialstyrelsen kommer att uppdatera screeningrekommendationerna närmaste åren. Det pågår ett flertal större europeiska studier för så kallad individualiserad screening, där man baserat på kvinnans enskilda risk samt i vissa fall brösttäthet väljer till exempel en känsligare metod eller olika screeningintervall. Nedan följer en översikt av studier med olika modaliteter.

Två stora studier som analyserat självundersökning som screening har inte kunnat visa någon minskning av dödligheten [86-88].

Brösttomosyntes (3D mammografi) studeras i prospektiva screeningstudier och man har visat högre upptäcktsfrekvens av bröstcancer med brösttomosyntes jämfört med konventionell mammografi [89, 90]. Det krävs systematiska analyser av kostnadseffektivitet för screening med brösttomosyntes samt av effekter på intervallcancerfrekvenser (som surrogatmått för bröstcancerdödlighet) innan man kan ta ställning till om man kan rekommendera brösttomosyntes som screeningmetod. Uppföljningen av Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial har visat 40 % lägre intervallcancerfrekvens efter screening med 3D mammografi jämfört med en ålders- och screeningdatum-matchad kontrollgrupp (conditional odds ratio 0.6 (0.3–0.9, p=0.02). Initiala aggregerade samt individdata-baserade metaanalyser visar att effekten på intervallcancer efter 3D mammografi varierar och att endast några få studier tillåter sådan analys [91-93]. Ett flertal stora, prospektiva studier pågår fortfarande, varför större underlag är att vänta. Som tillägg till den diagnostiska arsenalen i den kliniska situationen har många redan anammat metoden. På EU-nivå finns en ”conditional recommendation” för 3D mammografi istället för vanlig mammografi i screening för kvinnor 50–69 år och även för kvinnor med tät bröstvävnad (täthetskategorier BIRADS C+D) [94].

Ultraljud har framför allt begränsningar i specificitet och är jämfört med mammografi mer tidskrävande och användarberoende. En stor japansk randomiserad studie med 73 000 kvinnor 40–49 år randomiserade till antingen mammografi och ultraljud eller enbart mammografi visade 91 % sensitivitet och 88 % specificitet i interventionsgruppen jämfört med 77 % respektive 91 % med mammografi samt signifikant färre intervallcancrar i interventionsgruppen [95]. Resultaten är dock inte helt överförbara till en europeisk kontext. Det finns för övrigt inga kontrollerade studier avseende tillägg av ultraljud som screeningmetod hos kvinnor med medelhögrisk för bröstcancer [96].

Magnetisk resonanstomografi (MRT) har hög sensitivitet och något lägre specificitet, men är mycket tidskrävande och kräver injektion av kontrastmedel eftersom det är en dynamisk undersökning, och den är dyrare än en mammografiundersökning. En metaanalys från 2008 med screening av högriskkvinnor påvisade 77 % jämfört med 39 % sensitivitet för MRT respektive mammografi, samt 86 % jämfört med 95 % specificitet för MRT respektive mammografi [97].

Specificiteten ökar med ökad radiologisk erfarenhet och möjlighet att jämföra med patientens tidigare MRT-undersökningar. En nederländsk studie från 2018 visade att när patientens tidigare undersökning med samma modalitet var tillgänglig uppnåddes en specificitet på 97,1 % jämfört med 98,6 % för MRT respektive mammografi [98]. MRT som screeningmetod används för selekterade grupper, till exempel kvinnor med *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutation, enligt vårdprogrammet för uppföljning av kvinnor med ärftlighet. Det pågår för närvarande två europeiska studier, DENSE trial i Nederländerna [99] och BRAID i Storbritannien, där man undersöker hur tidig upptäckt eventuellt kan förbättras genom MRT-screening för kvinnor med hög andel parenkym och andra riskfaktorer för bröstcancer. Amerikanska studier har visat att de cancrar som upptäcktes med MRT hos högriskkvinnor var mer aggressiva än de som upptäcktes med mammografi [100]. Preliminära resultat från DENSE trial presenterade på European Society of Radiology 2019 visar att antalet intervallcancrar minskade från 5 per 1 000 screenade till under 1 per 1 000 screenade för mammografi respektive MRT. För att minska resursåtgången har man i ett antal studier med sammanlagt över 7 500 kvinnor undersökt om ett förkortat MRT-protokoll skulle försämra screeningresultatet. Samtliga studier har visat ekvivalenta eller överlägsna resultat för det förkortade jämfört med det fullständiga protokollet.

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Symtom och kliniska fynd

Det vanligaste symtomet vid bröstcancer är en knöl i bröstet. Indikationen för mammografi eller ultraljudsundersökning bör vara generös på individer där utredningen på något viss inger misstanke om att det föreligger något avvikande. Vätskning från bröstvårtan är ett annat vanligt symtom som föranleder att kvinnor söker konsultation. Vid blodtillblandad vätska eller ensidig serös vätskning bör utredning ske. Ojämnheter, apelsinskalsliknande hud (”peau d´orange”) eller hudrodnad kan också vara symtom på bröstcancer. Andra symtom kan vara nytillkommen smärta eller andra obehag från brösten. Smärta och ömhet är oftast associerat med ofarliga knölar, hormonella förändringar i brösten eller ömhet i bröstmuskulaturen.

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

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

https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardforlopp/

KAPITEL 8

Diagnostik

Rekommendationer

- Diagnostiken av bröstförändringar bygger på så kallad trippeldiagnostik, vilket innebär klinisk undersökning, bilddiagnostik samt cytologi eller vävnadsbiopsi (A).
- Om någon av de tre undersökningarna inger malignitetsmisstanke ska fallet diskuteras på en multidisciplinär konferens för fortsatt åtgärd (A).
- Ultraljud bör vara förstahandsmetod för kvinnor som är under 30 år, gravida eller ammande. (A)
- Preoperativ MRT bör övervägas vid svåravgränsade tumörer (med mammografi/tomosyntes och ultraljud), vid invasiv lobulär cancer samt hos kvinnor under 60 år då en storleksdiskrepans >1cm föreligger mellan ultraljud och mammografi/tomosyntes och där behandlingsbeslut kan påverkas (B)
- När man använder preoperativ MRT är kommunikationen mellan radiolog och kirurg av särskild vikt för att den mer precisa radiologiska kartläggningen ska resultera i mer precis kirurgi.

8.1 Klinisk undersökning

I den kliniska undersökningen ingår 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 inspektion av bröst samt palpation av bröst och regionala lymfkörtelstationer. Palpationsfynd beskrivs i termer av konsistens, läge och storlek, helst i millimeter.

8.2 Bilddiagnostik

8.2.1 Klinisk mammografi och tomosyntes

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 (screeningen). 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 kodsystem sedan mer än 30 år tillbaka:

1. Normalt fynd
2. Benignt fynd
3. Ospecifikt fynd, utredningsfall
4. Malignitetsmisstänkt fynd
5. Malignt fynd

Den kliniska mammografiundersökningens sensitivitet uppgår till 85–90 %, vilket innebär att det trots en helt normal mammografiundersökning kan finnas en cancer i bröstet. Diffust växande cancrar, framför allt av lobulär typ, kan vara svåra att diagnostisera mammografiskt. Bedömningen försvåras också i bröst med tät körtel- och bindvävnad. Brösttomosyntes, 3D mammografi, används kliniskt på många avdelningar i landet och har fördelen av att minska den överlappande vävnadseffekten jämfört med vanlig mammografi. Därmed har metoden bland annat användning vid upparbetning av fynd hos kvinnor som återkallats från screening på grund av mjukdelsförändringar (särskilt stråliga förändringar) eller med diffusa kliniska fynd och kan till stora delar ersätta specialprojektioner med mammografi. Metoden har störst användning för att bekräfta eller utesluta tumörer i form av mjukdelsförändringar. När det gäller mikroförkalkningar är tomosyntes lika bra som mammografi, men inte uppenbart bättre. Generellt finns endast sparsamt med litteratur avseende användning av tomosyntes vid klinisk upparbetning [101]. På EU nivå rekommenderas användning av 3D mammografi istället för kompletterande mammografiprojektioner vid utredning av misstänkta förändringar hos kvinnor återkallade från screening [102].

Inför riskreducerande kirurgi, det vill säga profylaktisk mastektomi, ska adekvat bilddiagnostik utföras inom 3 månader före operationen. För yngre kvinnor och kvinnor med hög mammografisk täthet bör man överväga MRT i analogi med bilddiagnostiken vid uppföljning av kvinnor med ärftlighet för bröstcancer. Övriga patienter kan undersökas med mammografi.

8.2.2 Ultraljud

Ultraljud bör vara förstahandsmetod för kvinnor som är under 30 år, gravida eller ammande. Ultraljud används som förstahandsmetod för upparbetning av de flesta mammografiska fynd, likaså vid suspekt kliniskt fynd utan mammografisk korrelation vid svårbedömd mammografi. Axillen ingår i undersökningsområdet.

Kvaliteten på en ultraljudsundersökning avgörs av den undersökande läkarens skicklighet varför erfarenhet är viktigt. En ultraljudmaskin med adekvat programinställning krävs.

Vid icke-palpabla ultraljudsfynd bör finnålspunktion och/eller vävnadsbiopsier genomföras med hjälp av ultraljudsledning. Vid misstänkt eller konstaterad malignitet undersöks även axillen med ultraljud, och eventuella avvikande fynd punkteras för cytologisk/histopatologisk diagnos.

8.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MRT)

MRT kan vara av värde för kvinnor med oklara fynd och täta bröst. Särskilt yngre kvinnor har en tätare körtelvävnad och MRT är värdefull vid kontroller av unga kvinnor med en ärftlig överrisk för bröstcancer enligt vårdprogrammets rekommendationer, var god se 10 Ärftlig bröstcancer.

MRT har hög sensitivitet och lägre specificitet. Specificiteten är mycket en fråga om erfarenhet [103]. Låg specificitet leder ibland till omfattande utredning av oklara fynd, och till och med onödiga diagnostiska ingrepp. Den högre sensitiviteten leder ibland till att man upptäcker cancer i ett tidigare skede, och till en bättre kartläggning av tumörutbredning, multifokalitet samt synkron kontralateral bröstcancer.

Enligt European Society of Breast Cancer specialists (EUSOMA) guidelines [104] rekommenderas preoperativ MRT framför allt vid svåravgränsade tumörer (med mammografi/tomosyntes och ultraljud), vid invasiv lobulär cancer samt hos kvinnor under 60 år

då en storleksdiskrepans >1cm föreligger mellan ultraljud och mammografi/tomosyntes och där behandlingsbeslut kan påverkas. Användningen av preoperativ MRT bröst måste anpassas efter lokal tillgång och förutsättningar.

Det är en utmaning att genomföra studier som direkt visar att preoperativ MRT-undersökning påverkar överlevnaden, då många andra faktorer spelar in på vägen såsom kirurgisk och medicinsk behandling. Det finns ett behov av studier som undersöker vilken betydelse användningen av MRT har för patienterna på längre sikt i form av lokala återfall, fjärrmetastaser och överlevnad.

En brittisk randomiserad studie visade inte någon skillnad mellan frekvensen av reoperationer eller återfall vid MRT jämfört med standardutredning [105]. I en svensk randomiserad studie av kvinnor yngre än 56 år ändrades den kirurgiska planeringen för 18 % av patienterna som genomgått preoperativ MRT och reoperationsfrekvensen var signifikant lägre: 5 % vs 15 % totalt, samt 5 % vs 22 % för de med planerad bröstbevarande kirurgi [106]. Som första operation var mastektomi vanligare för kvinnorna som genomgått MRT, men som slutingrepp efter reoperationer var det ingen skillnad mellan grupperna. En studie av 10-årsuppföljning av ipsilaterala återfall visade ingen signifikant övergripande minskning för de som genomgått MRT jämfört med mammografi (1,6 % vs 4,2 %, p = 0,37) utan enbart för kvinnor med trippelnegativ eller HER2-positiv subtyp (1,7 % vs 9,8 %, p = 0,001) [107]. En metaanalys av fyra studier visade ingen skillnad i lokala återfall hos patienter som genomgått preoperativ MRT [108].

När man använder preoperativ MRT är kommunikationen mellan radiolog och kirurg av särskild vikt för att den mer precisa radiologiska kartläggningen ska resultera i mer precis kirurgi.

8.2.4 Kontrastförstärkt mammografi

Vid kontrastförstärkt mammografi administreras intravenös jodkontrast i samma dos som vid en datortomografiundersökning och 2–7 minuter efter injektion tas låg- och högenergibilder i standardprojektioner av varje bröst. Genom subtraktionsteknik får man en bild där endast kontrastuppladdningen kvarstår. Lågeneergibilden motsvarar en ”vanlig” mammografibild. Metoden kan vara ett enklare och billigare alternativ än MRT, och indikationerna kan tänkas vara desamma, se 8.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MRT) ovan. Metoden kan framställa tumörutbredning, bilateral cancer och ockulta tumörer (ej synliga med konventionella tekniker) och särskilt i täta bröst. I Sverige pågår en randomiserad studie, PROCEM [109] som undersöker tilläggsvärdet av kontrastmammografi preoperativt vid konstaterad bröstcancer med ändrad primär behandlingsplan som primärt utfallsmått [109]. Initiala mindre studier pekar på att kontrastförstärkt mammografi näst intill kan uppnå samma sensitivitet för bröstcancerdetektion som MRT och möjligen med bättre specificitet. Dock krävs större studier för att säkertställa dessa resultat.

8.2.5 Galaktografi

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

8.2.6 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. Nya indikationsformer är under utprovning, t.ex. magnetiska clips och radioaktiva frön. Indikeringen hjälper kirurgen att ta bort adekvat område ur bröstet.

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 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 preoperativ systembehandling, vilket kan underlätta vid eventuell bröstbevarande operation. En nackdel med kolsuspension är att det blå bläcket som injiceras för att upptäcka portvaktskörtlar 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 in 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 bilddiagnostiken visar olika resultat.

8.2.7 Utvecklingslinjer för bilddiagnostik

”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 vid utvecklingen av målriktade läkemedel.

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?

MRT kommer troligen att användas alltmer i framtiden, även om det förutom vid screening av yngre högriskpatienter och vid speciella frågeställningar ännu är oklart när undersökningen är indicerad. Användning av förkortade MRT-protokoll är lovande. Utveckling av flera andra intressanta metoder pågår också såsom kontrastförstärkt mammografi och kontrastförstärkt ultraljud samt automatiserat 3D ultraljud.

PET (positronemissionstomografi) har testats som stagingmetod vid bröstcancer alternativt till lymfkörtelutrymning. PET:s sensitivitet kan inte mäta sig med portvaktskörtelbiopsi [110], däremot kan PET vara användbart för att följa behandlingseffekten vid cytostatikabehandling [111, 112].

Det finns ett stort intresse för att undersöka hur användandet av artificiell intelligens (AI) kan komma att förbättra screeningen, diagnostiken och valet av behandling.

8.3 Cytologi och vävnadsbiopsi

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

I många fall behöver dock diagnostiken drivas vidare med en vävnadsbiopsi (mellan- eller grovnål). Det är t.ex. i princip omöjligt att med cytologi avgöra om en bröstcancer är av invasiv typ eller in situ-typ. Man också kan göra en bra bestämning av hormonreceptorstatus, HER2-status [113] och celldelningshastighet på ett biopsimaterial.

Samma kodsystem som radiologerna använder för att beskriva mammografifynd används för fynd vid cytologi (C) och vävnadsbiopsi (B). Bokstaven C respektive B kombineras med den kod som beskriver fyndet:

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

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 preoperativ behandling planeras måste en vävnadsbiopsi (med mellan- eller grovnålsbiopsi) göras för att fastställa invasivitet och bestämma tumörkarakteristika. Svaret kan påverka valet av behandling men det kan också vara det enda tillfället att göra dessa analyser om tumören skulle försvinna helt innan operation. Vid kliniskt eller radiologiskt metastasmisstänkta lymfkörtlar bör en av dessa finnålspunkteras. Detta kan ofta göras med hjälp av ultraljud.

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 [114]. 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 % av fallen och

avseende HER2-status i 5–10 % av fallen. Detta leder till att behandlingsstrategin ändras i vart 6:e/7:e fall [115-120]. 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.

8.4 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienterna skall 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 kontaktsjuksköterskan närvara och om patienten så önskar även närstående.
- Patienterna bör få möjlighet till 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 [121, 122].

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 en ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, till exempel vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Gör en försäkringsmedicinsk bedömning och utfärda eventuella aktuella intyg och utlåtanden (https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/brostcancer/632). Informera 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; immunhistokemi 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

Genexpressionsprofilering ger tilläggsvärde vid val av adjuvant medicinsk behandlingsstrategi vid primär ER-positiv och HER2-negativ bröstcancer (++++).

Rekommendationer

- Tumörstorlek, lymfkörtelstatus, förekomst av fjärrmetastaser och andra histopatologiska parametrar ska fastställas enligt KVAST-dokumentet (bilaga 1). Geneexpressionsbaserade analyser av speciell relevans för postmenopatienter med lymfkörtelnegativ och/eller 1–3 positiva lymfkörtlar, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering (utredes för att kunna införas). I detta dokument beskrivs också hur analys och bedömning av biomarkörerna ER, PgR, HER2 och Ki67 ska utföras.
- Behandlingar med immunmodulerande läkemedel (”checkpointhämmare”), såsom antikroppar mot PD-L1, rekommenderas vid återfall av trippelnegativ bröstcancer, och behandlingsstyrande immunhistokemiska analyser ska utföras läkemedelsspecifikt och av utbildad personal.

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Diagnos av bröstcancer baseras på klinisk undersökning, bilddiagnostik samt vävnadsprovtagning (så kallad trippeldiagnostik). Vävnadsprov för patologisk undersökning görs i dag genom finnålspunktion eller kolvbiopsi. Vid finnålspunktion får man finfördelat material som stryks ut på glas och kan undersökas i mikroskop (cytologi). Vid kolvbiopsi får man 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) [123]. Studier pågår men ännu finns inte underlag för analys av blodprov i bred klinisk rutin [124]. Patologen ansvarar för den morfologiska diagnostiken och att biomarköranalyser 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, 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 tumörer med detta växtsätt är svårare att påvisa palpatoriskt och bilddiagnostiskt, varför tumörutbredning preoperativt kan underskattas. Några ovanliga varianter av papillär cancer, utan histopatologiskt påvisad konventionell invasion, betraktas och handläggs som cancer in situ [20].

Vid histologisk undersökning bedöms histopatologisk grad enligt Nottingham Histologic Grade (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 preoperativ systemisk behandling, typ av bröstingrepp och eventuellt axillingrepp [125].

Operation utförs härefter i form av diagnostisk excision, sektorresektat eller mastektomi. Vid histopatologisk undersökning av operationspreparatet fastställs tumörtyp, tumörutbredning och marginaler till resektionsytor (radikalitet). Analys av biomarkörer ska göras på operationspreparatet. Komplett svarsutformning för olika preparattyper beskrivs i bilaga 1 Kvalitetsdokument för patologi. Resultatet av den patologiska undersökningen presenteras vid en postoperativ multidisciplinär konferens och ger underlag för ställningstagande till strålbehandling, medicinsk systemisk behandling och ytterligare kirurgi [125].

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Rekommendationer

- Prover ska hanteras enligt instruktioner för att säkerställa att vävnad bevaras inför cyto- eller histopatologisk undersökning. Felaktig hantering kan försvåra eller omöjliggöra korrekt analys.

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 (mammotom) 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 vävnadpreparat (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 vävnadsvolymen.

9.2.2.1 Excisioner och resektat utan cancerdiagnos (diagnostisk excision)

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

9.2.2.2 Partiell mastektomi och mastektomi

Preparatet ska märkas enligt lokala rutiner och skickas färskt (alternativt fixerat enligt ovan), gärna nerkylt 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 en kopia av bilden eller till den digitala bilden, tillsammans med en radiologbedömning av fynd och indikation av eventuell tumör. Systematisk korrelation med radiologiska fynd är helt 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 preoperativt behandlade tumörer.

9.2.3 Lymfkörtelpreparat

9.2.3.1 Portvaktskörtel

För intraoperativ fryssnittsundersökning och/eller imprint skickas lymfkörteln färsk. Annars läggs lymfkörtlar direkt i 4 % buffrad formaldehydlösning. Intraoperativ undersökning utförs vanligtvis på maximalt 4 portvaktskörtlar. Icke-portvaktskörtlar omhändertas som axillpreparat.

9.2.3.2 Axillpreparat

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

9.3 Anamnestisk remissinformation

Rekommendationer

I remissen ska följande beskrivas tydligt:

- Förväntad tumörstorlek, -antal och -lokalisation.
- Preparatets sida, typ av ingrepp och eventuell tumörmarkering.
- Förekomst och lokalisering av separata preparatbitar (marginalbitar).
- Eventuell preoperativ systemisk behandling.
- Övrig information av betydelse för den patologiska undersökningen.
- Ange om tidigare bröstingrepp.

Standardiserade remisser kan med fördel användas efter överenskommelse i det lokala multidisciplinära teamet. Förslag på utformning finns på KVAST:s webbplats, 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.

Preoperativ tilläggsbehandling kan leda till komplett remission 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 lokalisation 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 preoperativ 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:

- Om förändringen har 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.

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

Ange:

- Preparattyp (se rubrik).
- Hur preparatet är märkt.

- Tidigare kirurgi eller preoperativ behandling.
- Förändringens storlek.
- Förändringens (förändringarnas) lokalisation (sidoangivelse, klockslag och avstånd från mamill; skiss kan användas).
- Resultat av mammografi/ultraljud/MRT 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 Portvaktskörtel

Ange:

- Sidoangivelse.
- Preoperativ diagnos.
- Önskad undersökning (standardsvar eller fryssvar).
- Antal portvaktskörtlar.
- Eventuellt antal icke-portvaktskörtlar.

9.3.4 Axillpreparat

Ange:

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

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 såsom 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 den senaste WHO-klassificeringen ”no special type”, NST [126]. Denna den vanligaste tumörtypen har en mycket varierande morfologisk bild och är alltså i princip en uteslutningsdiagnos. Flertalet specialtyper 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 [127].

Tumörstadium enligt TNM, i form av den största invasiva härdens största mått, har också prognostisk betydelse. Störst prognostisk betydelse har förekomst av axillmetastaser [128].

Fyra immunhistokemiska biomarkörer används i dag i klinisk rutin [127]. Cirka 80 % av brösttumörerna uttrycker östrogenreceptorer och detta uttryck korrelerar kvantitativt med

terapeutiskt svar på endokrin behandling. Uttryck av progesteronreceptorn har huvudsakligen ett prognostiskt värde [129]. Cirka 15 % av brösttumörerna har en genamplifikation av genen för tillväxtfaktorreceptorn HER2, vilket leder till ett ökat proteinuttryck. Dessa tumörer förväntas svara på behandling mot HER2. Immunhistokemisk analys av dessa tre biomarkörer utgör internationell standard inom bröstcancervården [130].

Härutöver analyseras även immunhistokemiskt uttryck av proliferationsmarkören Ki67 [127].

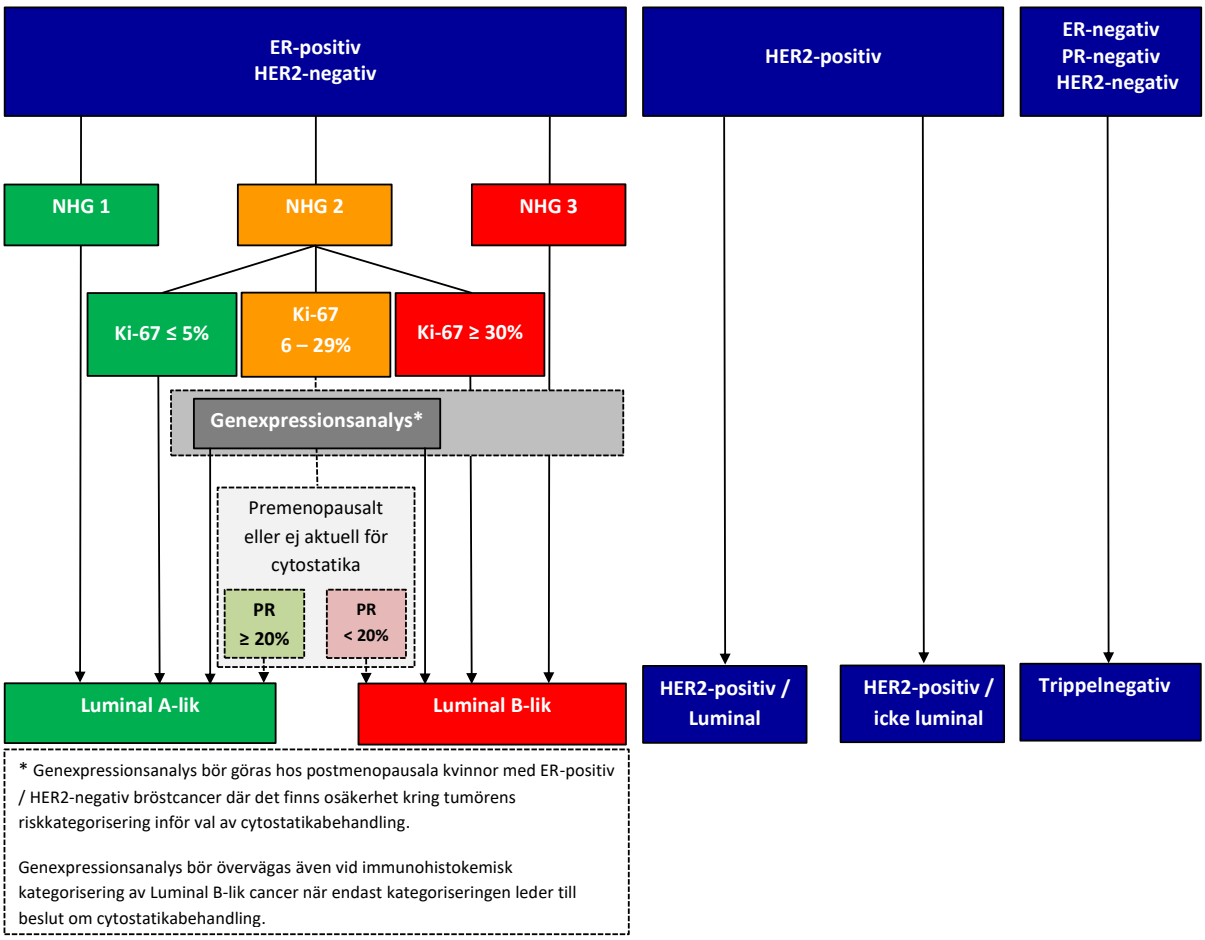
De senaste årens snabba utveckling inom sekvensering har inneburit en dramatisk ökning av information om genetiska mekanismer vid bröstcancer.

Analyser på DNA-nivå har visat att låggradiga tumörer i regel är diploida och ofta uppvisar translokationsengagerande kromosom 16, medan höggradiga tumörer oftare är aneuploida, saknar denna translokation och har ett betydligt högre antal DNA-förändringar [131]. Bröstcancer har dock visat sig extremt heterogen med avseende på genetiska avvikelser, både mellan olika individer och mellan primärtumör och metastas [132].

Storskalig undersökning av genexpression på RNA-nivå har gett möjlighet till en ny oberoende kategorisering av bröstcancertumörer [133]. Hierarkisk klusteranalys har reproducerbart visats kunna dela in bröstcancer i två huvudgrupper, östrogenreceptorpositiva (ER+) och östrogenreceptornegativa (ER-). ER-positiva tumörer liknar normala körtelceller, ”luminala”, medan ER-negativa tumörer mer liknar myoepitelceller, ”basal like”. Som väntat påvisas även en grupp HER2-överuttryckande tumörer. Denna förutsättningslöst framtagna tumörtypning utifrån ett storskaligt kartlagt genuttryck har kallats ”intrinsic subtype” eller ”molekylära subtyper”, och begreppet används nu parallellt med traditionell immunhistokemisk subtypning. Dessa två typningar konfirmerar till stora delar varandra och de immunhistokemiska proteinanalyserna kan användas som ”surrogatmarkörer” för de olika molekylära subtyperna. Var god se avsnitt 9.6 Molekylära analyser.

Nedanstående subgruppsindelning är baserat på S:t Gallen 2013 [125], men där den senaste International Ki67 in Breast Cancer Working Group konsensus tas i beaktande där Ki67 ≤ 5 % eller ≥ 30 % (som genomsnitt värde) rekommenderas som är säkrare gränsvärden för prognosen [134] och där även histologisk grad beaktas [135].

Figur 10. Indelning av bröstcancer i molekylära subtyper.



- ”Luminal A-lik”: ER-positiv (≥ 10 %) och HER2-negativ (Definition: bilaga 1, 2.4.3) med följande egenskaper*:
  - Histologiskt grad 1
    eller
  - Histologiskt grad 2 och lågt Ki67
    eller
  - Histologiskt grad 2, intermediärt Ki67 och PgR ≥ 20 %.

- ”Luminal B-lik (HER2-negativ)”: ER-positiv och HER2-negativ med följande egenskaper*:
  - Histologiskt grad 3
    eller
  - Histologiskt grad 2 och högt Ki67
    eller
  - Histologiskt grad 2 och intermediärt Ki67 och PgR < 20 %.

- ”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 (< 10 %) och PgR-negativ (< 10 %) och HER2-negativ.

*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. Förnyad granskning av sådana fall och eventuellt genexpressionsanalys är att rekommendera innan slutgiltig klassificering och behandlingsbeslut görs.

Andelen Ki67-positiva celler ska räknas och delas in i låg, intermediär och hög baserade på nationella gränsvärden[134].

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

9.5 Utvärdering av preoperativt behandlingssvar

Ökad grad av remission i primärtumör och avsaknad av resttumör i axillkörtlar enligt Miller-Payne eller Residual Cancer Burdens (RCB) klassificering, har visat sig vara oberoende faktorer för överlevnad efter preoperativ cytostatikabehandling [136, 137]. I Svenska bröstcancergruppen har framkommit ett behov av en nationell samordnad rapportering av patologisk remission, där alla patologavdelningar använder samma system, bland annat för att kunna göra kvalitetsjämförelser i register. Någon djupgående analys avseende olika systems förträfflighet har inte utförts, men KVAST-gruppen föreslår att rapportering av patologisk remission enligt Residual Cancer Burden (RCB) [136, 137] ska förordas i avvaktan på ytterligare evidens av andra klassificeringssystem. För detaljer i rapporteringen hänvisas till originalartikeln.

Viktigt att nämna är att det både vid bedömning av remission i tumör och lymfkörtlar kan finnas ett värde av att använda immunhistokemisk analys med cytokeratin för att identifiera resttumör. Särskilt viktigt är detta i lymfkörtlar, där det är värdefullt att identifiera enstaka tumörceller, eftersom axillarutrymning kan bli aktuell om portvaktskörteln efter preoperativ cytostatikabehandling visar spår av viabel tumör [138]. En positiv portvaktskörtel, som identifierats med exempelvis finnålspunktion, kan om den efter preoperativ cytostatikabehandling och efterföljande operation är negativ slippa axillarutrymning, förutsatt avsaknad av andra riskfaktorer som lymfovaskulär invasion och kraftig remission av primärtumören. När det gäller kvarvarande tumörceller i en portvaktskörtel EFTER preoperativ cytostatikabehandling, ska dessa inte anges som isolated tumor cells (ITC), mikrometastaser eller makrometastaser, utan förekomst av viabel resttumör i lymfkörteln identifieras och beskrivs. Fryssnitt är inte en säker metod att använda på portvaktskörteln efter preoperativ cytostatikabehandling, och bör undvikas i möjligaste utsträckning.

9.6 Molekylära analyser

Rekommendationer

- Genexpressionsanalys bör utföras hos hos postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling (A).
- Genexpressionsanalys kan övervägas hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1–3 positiva lymfkörtlar som bedöms som intermediär risk (grad 2 och intermediärt Ki67) inför val av cytostatikabehandling (B).
- Behandlingar med immunmodulerande läkemedel (”checkpointhämmare”), såsom antikroppar mot PD-L1, är under införande, och behandlingsstyrande immunhistokemiska analyser ska utföras läkemedelsspecifikt och av utbildad personal (B).
- Germline *BRCA1/2*-mutationer samt somatiska *PIK3CA*-mutationer bör analyseras för alla patienter som kan bli aktuella för PARP-hämmare resp. PI3K-hämmare (A).
- Bred genomisk profilering av behandlingsprediktiva gener bör övervägas vid spridd cancersjukdom (C).
- Målsättningen ska vara att spara både färskfruset tumörmaterial och blod i biobank.

Morfologisk subtypning av den invasiva tumören i olika undergrupper är av begränsat kliniskt värde. Som komplement kan genexpressionsprofilering utföras, vilket möjliggör både biologiskt och kliniskt relevant subtypning [139]. Samtliga baseras på olika kombinationer av genuttryck, så kallade genexpressionssignaturer. Det finns ett flertal kommersiella metoder som ger information om risk för återfall vid ER-positiv primär bröstcancer [140-142]. Till detta tillkommer akademiska forskningsprojekt som förväntas kunna appliceras i rutinpatologin [143]. Det är viktigt att samtliga behandlingsgrundande analyser uppfyller regulatoriska krav enligt ackreditering. I första hand ska CE-godkända analyser användas.

Manuell mikroskopisk räkning av immunhistokemiskt färgade vävnadssnitt för biomarköranalys är tidskrävande och har brister i reproducerbarhet. I dag finns flera validerade program för att i stället göra automatisk bildanalys av biomarkörer från digitaliserade vävnadsbilder [144]. När digital patologi nu successivt har införts på patologkliniker kan sådan digital bildanalys integreras i laboratorieinformationssystemet. Digital patologi och maskininlärning möjliggör också utveckling av mer avancerade bildanalytiska system [145]. Sådana tekniker kommer att användas för en rad kliniska applikationer, till exempel för prognostisering och som beslutsstöd till patologen för att minska feldiagnostik och minimera variabilitet. Sådana system har redan börjat användas kliniskt inom till exempel.

Genomisk profilering av tumören med DNA-sekvensering utförs rutinmässigt för till exempel lungcancer [146]. Det finns ett ökande behov av sekvensering även i bröstcancer. Mutationer i HER2-genen, *BRCA1/2*, *ESR1* och *PIK3CA* har alla ett behandlingsprediktivt värde [147-149]. Verktyget ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) som kategoriserar genetiska förändringar baserad på nuvarande evidens har nyligen implementerats vid bröstcancer [150]. Amplifiering av *HER2*, germline *BRCA1/2*-mutationer och *PIK3CA*-mutationer kategoriseras enligt ESCAT i kategori IA (högst evidens; analyserna bör vara en del av klinisk praxis), mikrosatellit instabilitet och *NTRK*-translokationer kategoriseras som IC, *ESR1*-mutationer och *PTEN* loss som IIA och *AKT1*-mutationer samt mutationer i *ERBB2*-genen som IIB.

Bred genomisk profilering kommer att bli ett viktigt komplement till morfologisk diagnostik och kan identifiera behandlingsgrundande förändringar i tumörassocierade gener [151]. Dessa förändringar kan inte hittas med klassiska histopatologiska tekniker såsom immunhistokemi eller in situ-hybridisering. Inom initiativet Genomic Medicine Sweden pågår ett utvecklingsarbete för en nationell svensk sekvenseringspanel for genomisk profilering, och denna planeras finnas tillgänglig under 2022 på nationell nivå. I nuläget har bred genomisk profilering mycket begränsat värde för tidig bröstcancer.

Patologin spelar också en viktig roll för att identifiera patienter som förväntas ha nytta av immunmodulerande checkpointhämmare [152]. För närvarande är immunhistokemisk analys av PD-L1 under införande. Det är viktigt att poängtera att olika checkpointhämmare har specifika validerade analyspaneler, vilket inkluderar antikropp, reagens, plattform och avläsningsalgoritm. Beställning, utförande och besvarande av analyser måste därför vara tydligt inriktade och beskrivna för varje frågeställning.

Utöver detta pågår en viktig utveckling inom immunonkologin där närvaron av olika tumörinfiltrerande immunceller är föremål för omfattande forskning. Den prognostiska betydelsen men också immuncellernas funktion för behandlingsprediktion är angelägna områden att utforska inom ramen för prospektiva och retrospektiva analyser [153-155].

För ett flertal molekylära analyser (t.ex. proteomik) och kommande forskning krävs undersökning av färskfrusen tumörvävnad respektive normalvävnad. Från blodprov finns möjligheten att undersöka både ärftliga DNA-förändringar i leukocyter och så kallat cirkulerande tumörcells-DNA, vilket kan komma att utgöra en viktig metod för att identifiera tumörspecifika, behandlingsbara DNA-förändringar. Av dessa anledningar rekommenderas att både färskfrusen tumörvävnad och blod sparas i biobank.

9.7 Ockult bröstcancer

Ockult bröstcancer definieras som förekomst av lymfkörtelmetastaser från bröstcancer där ingen primärtumör kan påvisas i något av brösten, varken kliniskt eller med radiologisk undersökning inkluderande mammografi, ultraljud, MRI och ev PET-DT. Incidensen av ockult bröstcancer är <1 % och anses ha minskat i och med förbättrade radiologiska metoder. Primärbehandling är axillarutrymning följt av regional strålbehandling i kombination med lokal behandling av ipsilateralt bröst. Preoperativ behandling är förstahandsval i enlighet med rekommendationer vid fixerade inoperabla lymfkörtlar samt körtelmetastaserad trippelnegativ eller HER2-positiv bröstcancer, se kapitel 12. Bröstet behandlas med strålbehandling eller mastektomi, där studier visat en viss fördel med strålbehandling. Det finns inga evidens att göra båda delarna.

En rimlig utrednings- och behandlingsplan vid förekomst av lymfkörtelmaniferation av vad som fenotypiskt ser ut som en bröstcancer där man inte har ett uppenbart fynd i bröst är:

i. MR bröst i syfte att utesluta primärtumör som ej kan ses med konventionell bilddiagnostik
ii. PET-DT alt DT i syfte att utesluta primärtumör på annan lokal
iii. Vid trippelnegativ, HER2-positiv fenotyp eller fixerade inoperabla lymfkörtlar i första hand preoperativ medicinsk terapi
iv. Axillutrymning följt av lokoregional radioterapi
v. Mot bröst: Antingen radioterapi i adjuvant dos, eller mastektomi.

I övrigt ges behandling utifrån molekylär subtyp, se kapitel 12, 14 och 15 i NVP [156-158].

KAPITEL 10

Ärftlig bröstcancer

Sammanfattning tidigare bröstcancerfriska individer:

- Tidigare bröstfriska bärare av ärftlig patogen variant i *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* eller *TP53* har en starkt förhöjd risk att insjukna i bröstcancer (++++).
- Tidigare bröstfriska bärare av ärftlig patogen variant i *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C* eller *RAD51D* har en måttligt förhöjd risk att insjukna i bröstcancer (++++).
- Riktad bröstcancerscreening hos individer med starkt förhöjd risk med MRI leder till en ökad sensitivitet för att upptäcka bröstcancer jämfört med mammografiscreening (++++), och ger möjlighet till ”downstaging” jämfört med mammografiscreening (+++) (B).
- För kvinnor med en på ärftligt grund måttligt förhöjd bröstcancerrisk rekommenderas regelbunden mammografiscreening från en ålder om ca 5 år före yngsta insjuknande i familjen eller från 40 års ålder, internationellt föreslås i dessa fall ofta årlig mammografi mellan 40 och 60 års ålder (otillräckligt vetenskapligt underlag för evidens för nytta avseende åtgärd utöver populationsscreening +) (D).
- Vid uppföljning före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst kan man för ökad sensitivitet komplettera med ultraljud (++) ©.
- Riskreducerande mastektomi hos tidigare bröstfrisk bärare av ärftlig variant i *BRCA1* eller *BRCA2* leder till en kraftigt minskad risk att insjukna i bröstcancer (++++) (A).
- Riskreducerande salpingooforektomi hos en tidigare cancerfrisk bärare av patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* leder till en kraftigt minskad risk att insjukna i äggstocks/äggledarcancer (++++).
- Riskreducerande salpingooforektomi hos en tidigare cancerfrisk bärare av patogen variant i *BRCA1* leder till en kraftigt minskad risk att avlida (++++) (A), för bärare av patogen variant i *BRCA2*: (+++) (B).
- Efter riskreducerande salpingooforektomi hos premenopausal kvinna utan tidigare bröstcancerdiagnos rekommenderas MHT upp till ungefär 50 års ålder (++ avseende avsaknad av effekt av MHT på bröstcancerrisk).

Sammanfattning bröstcancerpatient med ärftlig patogen variant i BRCA1 eller BRCA2:

- Det finns en ökad risk för ipsilateral brösthändelse hos kvinna med bröstcancer och patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* (+++).
- Det finns en ökad risk för kontralateral bröstcancer hos kvinna med bröstcancer och patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* (++++).
- Bilateral mastektomi med omedelbar rekonstruktion hos bröstcancerpatient med patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* leder till en förbättrad överlevnad (+++) (B).
- Riskreducerande salpingooforektomi hos kvinna med tidigare bröstcancer som är bärare av patogen variant i *BRCA1* leder till en kraftigt minskad risk att avlida (++++) (A).

- För patienter med metastatisk *BRCA1/2*-associerad bröstcancer bör parphämmare eller platinum–baserad cytostatikabehandling erbjudas som ett tidigt behandlingsalternativ (starkt vetenskapligt stöd för behandling med parphämmare snarare än annan palliativ cytostatikabehandling med vinorelbin, capecitabin eller eribulin ++++) (A), avsaknad av evidens + för tilläggsnytta avseende progressionsfri överlevnad i jämförelsen mellan parpi och platinum.

10.1 Bakgrund

Upptäckten av *BRCA1*, *BRCA2* och andra ärftliga hög- och medelpenetranta bröstcancergener har i hög grad ökat förståelsen för och påverkat handläggningen av familjer och individer med bröst- och äggstockscancerärftlighet. Analys av dessa gener kan användas för riskbedömning hos tidigare bröstfriska men kan även i ökande omfattning ha betydelse vid val av behandling och uppföljning för patienter med manifest cancer. I avsaknad av påvisad patogen variant (mutation) i sådan gen kan individens risk likväl vara högre än normalbefolkningens, men är i dessa fall typiskt förhöjd till en klart lägre nivå än för bärare av en patogen variant.

Kapitlet belyser i första hand konsekvenser av ärftlig bröstcancerrisk relaterat till ärftliga ”bröstcancergener”, men också andra relevanta risker, framför allt den ökade risk för äggstocks- och äggledarcancer som bland annat är associerad med patogena varianter i *BRCA1* och *BRCA2*.

Evidensläget är generellt sett starkast för åtgärder associerade med patogena varianter i *BRCA1* och *BRCA2*. I kapitlet (se tabell 1) sammanfattas även andra ärftliga riskfaktorer med rimlig evidensgrad för att patogena varianter i angivna gener medför en måttligt till starkt förhöjd risk för bröstcancer, och föreslagna förebyggande åtgärder i enlighet med internationella riktlinjer.

Molekylärgenetisk screening kan principiellt initieras i två situationer:

1) ***”Behandlingsutredning"*** avser utredning i samband med cancerbehandling eller uppföljning efter cancerbehandling. Syftet är i första hand att ge vägledning vid behandling av det enskilda cancerfallet. Vid positiv genetisk analys ska den testade individen eller släkting erbjudas remiss till onkogenetisk mottagning för familjeutredning, vilket kan inkludera erbjudande om presymtomatisk testning till friska familjemedlemmar. Om genetisk analys utförs på tumörvävnad, så kan en påvisad patogen variant antingen vara ärftlig eller förvärvad. Ärftlighet ska alltid bekräftas eller uteslutas genom analys av normalvävnad (blod). Det ska observeras att sensitiviteten avseende identifikation av patogena varianter kan vara lägre vid analys av tumörvävnad, jämfört med analys på DNA från blod.

2) Vid en ***”Familjeutredning”*** är syftet i första hand är att bedöma den framtida risken att insjukna i cancer i en familj med känd eller misstänkt cancerärftlighet. Utredningen initieras typiskt av en familjemedlem som reagerat på förekomst av cancerfall i familjen, och sker vanligen genom molekylärgenetisk testning, ibland kombinerat med en epidemiologisk riskvärdering. Denna typ av utredning sker i första hand vid onkogenetisk mottagning.

Patienter med cancer i bröst, äggstockar eller äggledare ska utfrågas avseende sin släktanamnes på både mödernet och fädernet. Ärftliga högriskgener är inte könsbundna och patogena varianter kan därför ärvas från en far likaväl som från en mor (autosomalt 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 patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* kan man även se förekomst av äggstocks- eller äggledarcancer, bröst- och

äggstockscancer hos samma person, eller fall av manlig bröstcancer i familjen. Vid fall av så kallad ”trippelnegativ” bröstcancer, det vill säga bröstcancer utan uttryck av steroidhormonreceptorer (östrogen och progesteron) och HER2, finns en högre sannolikhet att finna en patogen variant även hos fall med insjuknandeålder över 60 [159]. Fall av cancer i prostata och bukspottkörtel är också av särskilt intresse då dessa diagnoser förekommer i ökad frekvens hos individer med patogen variant i *BRCA2*-genen. Vid ärftlig patogen variant i *TP53*-genen föreligger en association med (mycket) ungt insjuknande i HER2-positiv bröstcancer.

10.1.1 Molekylärgenetisk utredning

Förekomst av patogen variant i bröstcancerassocierad gen hos en individ kan ha stor betydelse för den framtida hälsan. Om alla bröstcancerpatienter med en patogen variant ska identifieras måste sannolikt alla kvinnor med bröstcancer genomgå genetisk analys, och det är på sikt önskvärt att så blir fallet. Gällande rutiner baseras på att begränsa genetisk analys till grupper med högre sannolikhet att identifiera patogen variant (se ruta 1). Rutinmässig genetisk analys vid misstänkt ärftlig bröstcancerrisk ska inkludera *BRCA1* och *BRCA2* men kan även inkludera andra bröstcancerriskassocierade gener enligt tabell 1. Utöver aktuella riktlinjer kan även andra erbjudas genetisk analys 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), i händelse av avsaknad av kunskap om familjehistoria (t ex efter adoption), eller då ett positivt mutationssvar har omedelbar betydelse för val av behandling av en patient med manifest cancer, till exempel inför ställningstagande till behandling med parp-hämmare, men även inför senrekonstruktion med så kallad Diep-teknik. Genetisk analys i en tidigare otestad familj 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). ”Äggstockcancer” inkluderar äggledarcancer och primär peritoneal carcinomatos.

10.1.2 *BRCA1* och *BRCA2*

Det är rimligt att ange *livstidsrisken* för *bröstcancer hos kvinnor* vid patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* till 50–80 % (Starkt vetenskapligt underlag ++++). Livstidsrisken för *äggstockscancer* vid patogen variant i *BRCA1* kan anges till 30–60 % respektive 10–25 % vid *BRCA2* (Starkt vetenskapligt underlag ++++).

Populationsbaserade undersökningar visar i allmänhet, men inte alltid, lägre penetranssiffror [160-163] än studier som baseras på familjer som sökt på grund av ansamling av cancer i familjen [164, 165]. I en stor prospektiv studie som inkluderade 6036 respektive 3820 bärare av patogena varianter i *BRCA1* och *BRCA2* uppskattades den genomsnittliga penetransen för bröstcancer hos bärare upp till 80 års ålder till 72 % (95 % CI 65–79 %) för *BRCA1* respektive 69 % (95 % CI 61–77 %) för *BRCA2*. För äggstockscancer uppskattades den till 44 % (95 % CI 36–53 %) respektive 17 % (95 % CI 11–25 %).

Manlig bröstcancer: Risken för manlig bröstcancer är förhöjd hos *BRCA2*-mutationsbärare och uppgår vid 80 års ålder till cirka 7 % [166].

Kontralateral bröstcancer observeras oftare hos *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationsbärare med bröstcancer än hos sporadiska fall (Starkt vetenskapligt underlag ++++). I ett antal retrospektiva och prospektiva studier har den kumulativa incidensen, 10–20 år efter den initiala cancern, redovisats till 25–40 % för bärare av patogena varianter. Den stora prospektiva studien som

citeras ovan anger incidensen av kontralateral bröstcancer 20 år efter första bröstcancerinsjuknande vid *BRCA1* till 40 % (95 % CI 35–45 %) och för *BRCA2* till 26 % (95 % CI 20–33 %) Det finns studier som antyder att tidigt insjuknande i en första bröstcancer är en riskfaktor för kontralateralt insjuknande hos bärare av patogena varianter i *BRCA1* och *BRCA2*, men resultaten är inte helt entydiga härvidlag [167-171].

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 [172-178]. En metaanalys som inkluderar data från 23 observationella studier och 3807 patienter från *BRCA*-positiva familjer visar på en drygt fyra gånger ökad risk för lokoregionala återfall efter bröstbevarande behandling vs. mastektomi (HR = 4.54; 95 % CI = 2,77–7,42), däremot sågs ingen skillnad avseende kontralateral bröstcancer, fjärrecidiv eller mortalitet relaterat till behandlingsstrategi [179]. (Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++).

Andra maligniteter associerade med BRCA1: Troligen föreligger utöver bröst- och äggstockscancer inga andra cancerrisker på en nivå som rutinmässigt bör föranleda riktade åtgärder med association till ärftlig patogen variant i *BRCA1*, för diskussion om prostatacancer, se avsnitt 10.3.2.

Andra maligniteter associerade med BRCA2: Manliga bärare av patogen variant i *BRCA2*-genen har en två till tre gånger ökad risk för prostatacancer och en fem till sju gånger ökad risk för tidigt debuterande prostatacancer [166]. Det föreligger även en ökad risk för pancreascancer hos *BRCA2*-mutationsbärare [180, 181].

10.1.3 *PALB2*

I en analys som inkluderade 524 familjer från 44 centra, med patogena varianter i *PALB2* (totalt 17906 individer varav 976 *PALB2*-bärare) beräknades bröstcancerrisken jämfört med incidensdata från respektive land. Den absoluta kumulativa bröstcancerrisken beräknades till 17 % (95 % CI, 13–21 %) vid 50 års ålder och 53 % (95 % CI, 44–63 %) vid 80. Risken var tydligt högre hos kvinnor födda 1940–69 (relativ risk = 2,09) och efter 1969 (relativ risk = 4,02) jämfört med kvinnor födda före 1940 (kohorteffekt), och påverkades av om det förelåg fall av bröstcancer i den nära släkten. För kvinnor med två förstagradssläktingar med bröstcancer var insjuknanderisken upp till 80 års ålder 76 % (95 % CI,69–83 %), medan den var 52 % (95 % CI, 42–62 %) för dem som haft en mor och mormor utan bröstcancer vid 50 respektive 70 års ålder. Risken för bröstcancer är således starkt förhöjd jämfört med den generella befolkningen, i synnerhet i familjer med fall av bröstcancer med tidigt insjuknande i den nära släkten. Den relativa risken för manlig bröstcancer skattades i studien icke signifikant förhöjd till 7,30 (95 % CI, 1,28–42,18) gånger den i den generella befolkningen, vilket motsvarade en absolut risk att insjukna fram till 80 års ålder på 0,9 % (95 % CI = 0,2–4,9 %). Man observerade vidare en förhöjd risk för ovarialcancer som motsvarade en relativ risk om 2,91 (95 % CI = 1,40–6,04) eller i absoluta tal 0,7 % (95 % CI = 0,3 – 1 %) vid 50 års ålder och 5 % (95 % CI = 2–10 %) upp till 80 års ålder. Även ovarialcancerrisken påverkas tydligt av förekomst av sjukdomen i den nära släkten, så att en kvinna med patogen variant vars mor insjuknat i tidig ovarialcancer har en livstidsrisk om 9 % (95 % CI=5–18 %) upp till 80 års ålder. Vidare observerades en pancreascancerincidens hos kvinnliga *PALB2*-mutationsbärare som uppgick till 2–3 % (95 % CI=1–4 %) [182] (Starkt vetenskapligt underlag avseende ökad bröstcancerrisk hos mutationsbärare, *PALB2* ++++) Måttligt starkt underlag avseende ökad ovarialcancerrisk hos mutationsbärare *PALB2* +++).

Data avseende kontralateral bröstcancerrisk, och risk för samsidigt återinsjuknande efter bröstbevarande kirurgi är otillräckligt studerade hos bärare av patogena varianter i *PALB2*.

I den svenska SWEA-studien, där familjer med misstänkt bröst- och äggstockscancerärftlighet erbjöds bred paneltestning, observerades patogena varianter i *PALB2* i 0,82 % av de undersökta familjerna (opublicerade resultat). *PALB2* ingår i den svenska genpanelen vid rutinmässig molekylärgenetisk diagnostik vid misstänkt bröstcancerärftlighet.

10.1.4 Övriga gener associerade med kända tumörsyndrom och en starkt ökad bröstcancerrisk (*TP53, PTEN, CDH1, STK11, NF1*)

Patogena varianter i övriga kända högpenetranta bröstcancerassocierade gener är mycket ovanliga, och är ofta kopplade till ärftliga cancersyndrom med specifika kännetecken. Med utökad genetisk analys har man dock för dessa gener ibland identifierat patogena varianter 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 patogen variant i någon av dessa gener ska familjen handläggas vid onkogenetisk mottagning med specialistkunskap kring ovanliga cancersyndrom.

Kortfattat har patogena varianter i *TP53* associerats med Li-Fraumeni syndrom, vilket medför en mycket hög risk för ett flertal tumörformer inklusive pediatrisk cancer. Utöver tidigt insjuknande i (ofta HER2-positiv) premenopausal bröstcancer ses typiskt binjurebarkscancer, sarkom och hjärntumörer. Patogena varianter i *TP53* uppstår dock relativt ofta *de novo*, vilket innebär att en individ med *TP53*-mutation kan sakna släkthistoria [183, 184]. I den svenska SWEA-studien där familjer med misstänkt bröst- och äggstockscancerärftlighet erbjöds paneltestning observerades patogena varianter i *TP53* i 0,57 % av de undersökta familjerna (opublicerade resultat). *TP53* ingår i den svenska genpanelen vid rutinmässig molekylärgenetisk diagnostik vid misstänkt bröstcancerärftlighet. Det finns en pågående svensk studie, SVEP53, i vilken man erbjuder individer med en patogen variant i *TP53* en strukturerad bilddiagnostisk uppföljning med bl a helkropps-MR.

Patogena varianter 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 endometriecancer, 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 [183, 185].

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 [183, 186].

CDH1-mutationer associeras med förhöjd risk för lobulär bröstcancer och diffus ventrikelcancer [183, 187].

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 bröstcancerrisk 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) [183, 188].

I den ovan nämnda SWEA-studien förekom patogena varianter i *PTEN*, *STK11*, och *CDH1* i mycket låg andel av de undersökta familjerna. Generna ingår inte i den svenska genpanelen vid rutinmässig molekylärgenetisk diagnostisk vid misstänkt bröstcancerärftlighet, men kan beställas om den kliniska bilden talar för att syndrom associerat med patogen variant i någon av dessa gener kan förekomma.

10.1.5 Gener associerade med måttligt förhöjd bröstcancerrisk (*ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C* och *RAD51D*, samt vissa definierade varianter i *BRCA1*)

Ett flertal gener har identifierats de senaste åren där patogena 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 [189, 190]. Avseende generna *ATM*, *BARD1*, *CHEK2, RAD51C* och *RAD51D* föreligger baserat på stora internationella kohortstudier som inkluderar data från mer än 180 000 individer (BRIDGES och CARRIERS, se nedan) tillräckliga data för att med rimlig säkerhet kunna uttala sig om den associerade cancerrisken [191, 192], oaktat att specifika data om effekt av riktade åtgärder i dessa fall är bristfälliga (se även tabell 1). Studierna har utöver insikt om relativa och uppskattade absoluta risker som är associerade med varianter i ett antal gener, även kunnat utesluta kliniskt relevant associerad risk för ett stort antal gener.

Trunkerande patogena varianter i ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C och RAD51D uppvisar en likartad bröstcancerrisk, där livstidsrisken för bröstcancer hos mutationsbärande kvinnor i genomsnitt uppgår till 20–25 %, möjligen är risken vid patogena varianter i CHEK2 något högre än för övriga gener [169, 191-194]. 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 variant i någon av dessa gener kan ha en livstidsrisk för bröstcancer som överstiger 35 % [195].

För kvinnor med bröstcancer och heterozygot bärarskap av den relativt vanligt förekommande foundermutationen *CHEK2* 1100delC finns evidens talande för en mer allvarlig prognos samt en högre risk för kontralateral bröstcancer jämfört med fall som inte bär denna variant [196]. Den absoluta risken för kontralateral bröstcancer uppgår dock sannolikt inte till mer än 10–15 % [190]. I mycket ovanliga fall ses homozygot bärarskap av *CHEK2* 1100delC, och risken för kvinnlig bröstcancer är då sannolikt jämförbar med *BRCA1/2*-mutationsbärare [197].

I de två ovan nämnda mycket stora så kallade fall-kontrollstudier värderades den relativa bröstcancerrisken vid varianter i ett stort antal kandidatgener. Studierna bekräftar association med en ökad bröstcancerrisk för *ATM* och *CHEK2*. I den ena, den sk ”BRIDGES-studien” som inkluderar data från mer än 113 000 kvinnor, ses en riskökning för bröstcancer vid trunkerande *CHEK2*-varianter med en OR på 2,54 (95 %CI=2,21–3,91). I samma studie ses en associerad risk vid trunkerande variant i *ATM* med en OR på 2,10 (95 %CI=1,71–2,57). Riskerna synes i första hand kopplade till ER-positiv bröstcancer. I den andra studien, den sk. ”CARRIERS-studien” som inkluderar data från nästan 65 000 kvinnor (fall och kontroller) visar på liknande sätt avseende *CHEK2* en relativ risk om 2,47 (95 % CI = 2,02–3,05) och för *ATM* en OR på 1,82 (95 %CI=1,46–2,27). Även i denna studie synes risken relaterad till ER-positiv bröstcancer.

Avseende patogen variant i *BARD1* ses i BRIDGES en bröstcancerrisk med en OR 2,09 (95 % CI = 1,35–3,23). I CARRIERS var riskökningen endast statistiskt signifikant vid östrogenreceptornegativ bröstcancer: RR = 2,52 (95 % CI = 1,18–5,00), och trippelnegativ bröstcancer: OR=3,18 (95 %CI=1,16–7,42).

RAD51C och *RAD51D* är gener som tidigare framför allt associerats med en ökad risk för ovarialcancer, men där påvisar samma fall-kontrollstudier också en association med en ökad risk för bröstcancer som motsvarar OR för *RAD51C* = 1,93 (95 % CI= 1,20–3,11) respektive för *RAD51D* 1,80 (95 % CI = 1,11–2,93) (BRIDGES). I CARRIERS-studien sågs endast en statistiskt signifikant riskökning för ER-negativ bröstcancer som motsvarade OR=2,19 (95 % CI=0,97–4,49) för *RAD51C*, respektive 3,93 (95 % CI=1,40–10,29) avseende *RAD51D*. Även i BRIDGES synes associationen i första hand avse östrogenreceptornegativ eller trippelnegativ bröstcancer [191, 192].

De uppskattade bröstcancerriskerna enligt ovan gäller för trunkerande patogena varianter. Missense-varianter (aminosyrautbyten) är oftast associerade med en klart lägre bröstcancerrisk, något som bland annat visats för den vanligt förekommande *CHEK2* I157T [198]. Det finns dock undantag från denna regel, och vissa ovanliga missense-varianter uppvisar en kliniskt signifikant risknivå. *ATM* c.7271T>G, (p.Val242Gly) agerar dominant negativt, och kvinnliga bärare har en bröstcancerrisk som kan överstiga risken vid *BRCA1*-mutation [194, 199].

En specifik missense-variant *BRCA1* c.5096G>A, p.Arg1699Gln (R1699Q) har klart lägre risknivåer än andra patogena varianter i *BRCA1*, med en rapporterad kumulativ bröstcancerrisk om 20 % och äggstockscancerrisk om 6 % till 70 års ålder. *BRCA1* R1699Q bör därför handläggas som en variant förenad med en måttligt förhöjd bröstcancerrisk, med specifika publicerade rekommendationer för uppföljning (årlig mammografi från 40 års ålder och eventuell salpingooforektomi baserat på aktuell familjehistoria [200].

I den svenska SWEA-studien där familjer med misstänkt bröst- och äggstockscancerärftlighet erbjöds paneltestning observerades trunkerande mutationer i *CHEK2* och *ATM* i 3,4 % respektive 1,7 % av de undersökta familjerna. Missense-varianten ATM c.7271T>G har inte identifierats i Sverige (opublicerade resultat). Patogena trunkerande varianter i *BARD1*, *RAD51C* respektive *RAD51D* observerades i SWEA-studien i 0,44 %, 0,52 % respektive 0,15 % av de undersökta bröstcancerfamiljerna. *ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C* och *RAD51D* rekommenderas ingå i den svenska genpanelen vid rutinmässig molekylärgenetisk diagnostik vid misstänkt bröstcancerärftlighet [201].

10.2 Utredning av misstänkt ärftlighet

10.2.1 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos bröstcancerpatienter

Rekommendationer för vilka som bör genomgå cancergenetisk utredning inklusive molekylärgenetisk testning

- Bröstcancer ≤ 40 års ålder.
- Bröstcancer ≤ 50 år, om det i samma släktgren finns minst ett ytterligare fall av bröstcancer hos förstagradssläktingar eller andragradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. Det andra fallet kan också vara äggstocks- eller äggledarcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder), eller pancreascancer.

- Bröstcancer ≤ 60 år, om det i samma släktgren finns minst två ytterligare fall av bröstcancer hos förstagradssläktingar eller andragradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. De andra fallen kan också vara äggstocks- eller äggledarcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder), eller pancreascancer.
- Trippelnegativ bröstcancer oavsett insjuknandeålder
- Manlig bröstcancer oavsett ålder.
- Äggstockscancer inklusive äggledarcancer och primär peritoneal carcinomatos (icke-borderline) oavsett ålder.
- Kriterier uppfyllda för annat ärftligt syndrom där bröst-/äggstockscancer ingår, se avsnitt 10.3.3.
- I fall där positivt utfall av en genetisk analys skulle ha omedelbar betydelse för behandling av patient med manifest cancer

10.2.2 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos friska familjemedlemmar

Rekommendationer

- Om en patogen variant (mutation) i BRCA1, BRCA2 eller i annan gen associerad med en starkt förhöjd bröstcancerrisk påvisas i familjen kan man erbjuda presymtomatisk testning efter noggrann genetisk vägledning.
- Utgående från den förhöjda äggstockscancerrisken kan presymtomatisk testning även erbjudas i familjer med patogen variant i RAD51C och RAD51D (se Nationella vårdprogrammet Epitelial äggstockscancer för fördjupat resonemang).
- Vid påvisande av patogen variant i ATM, BARD1 eller CHEK2, vilka är förenade med endast en måttligt förhöjd bröstcancerrisk utan säkerställd ökad risk för äggstockscancer, bör erbjudande om presymtomatisk testning förbehållas kvinnliga förstagradssläktingar till associerade cancerfall.

10.2.3 Cancergenetisk utredning

Cancergenetisk utredning syftar till att identifiera individer med en från normalbefolkningen förhöjd cancerrisk vilket kan leda till att riktade åtgärder rekommenderas. Beslut om utökade kontroller utöver populationsscreening och eventuell riskreducerande kirurgi ska baseras på en kvalificerad multidisciplinär bedömning som inkluderar molekylärgenetisk utredning, eventuell epidemiologisk riskvärdering samt en tolkning av vilken risk detta medför, samt potentiell nytta för individen.

Molekylärgenetisk riskbedömning: Om individen eller familjen uppfyller kriterier för genetisk analys rekommenderas att sådan erbjuds. Genetisk analys ska föregås av tydlig information (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. Genetisk undersökning ska i dessa fall omfatta *BRCA1* och *BRCA2*, och kan inkludera även andra gener associerade med ökad bröstcancerrisk enligt Tabell 1.

Identifierade varianter graderas enligt en femgradig skala där 5 motsvarar patogen variant (minst 99 % sannolikhet att association med risk föreligger), 4 sannolikt patogen variant (95–99 %), 3

oklar variant (VUS) (5–95 %), 2 sannolikt benign (0,1–5 % sannolikhet) respektive 1 benign (< 0,1 % sannolikhet) [202]. Endast varianter av grad 4–5 kan användas för kliniska beslut. Vid genetisk analys påträffas regelbundet varianter av oklar klinisk signifikans (VUS). Om dessa rapporteras ska det tydligt anges att de inte kan användas för individuell riskvärdering eller terapibeslut. För att kunna erbjuda en högkvalitativ genetisk analys 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 mutationsscreening med äldre tekniker. Om DNA inte är tillgängligt från någon levande familjemedlem som behandlats för cancer kan man överväga att analysera DNA utvunnet från paraffininbäddat material från avliden släkting med en relevant canceranamnes.

Epidemiologisk riskbedömning: I de fall adekvat molekylärgenetisk utredning genomförts är detta i de allra flesta fall tillräckligt vid rutinmässig utredning. Risken för *primär bröstcancer* kan emellertid hos en bröstfrisk kvinna grovt uppskattas även med hjälp av epidemiologiska riskmodeller. Om det är aktuellt rekommenderas i första hand CanRisk, https://www.canrisk.org/ [203], som värderar risk baserat på släkthistoria, tumörkarakteristika, molekylärgenetiska analysresultat och icke uppenbart ärftliga riskfaktorer. Modellen är tämligen användarvänlig, men man måste vara medveten om risken för felkällor då den används i en situation där diagnoser ej verifierats och i populationer utanför de som ligger till grund för modellen.

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 även det kan ske med hjälp av CanRisk-modellen.

En annan modell, kallad ”Manchestermodellen” kan ge en grov uppfattning om den framtida bröstcancerrisken 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 bröstcancerrisk i procent subtraherar man aktuell ålder från 80 och multiplicerar med 0,5 %. Vid patogen variant i en ärftlig högpenetrant bröstcancergen multiplicerar man denna faktor med 4; vid bröstcancer i den nära släkten multiplicerar man med 2, och om den första bröstcancern var endokrint behandlad eller om kvinnan genomgått ooforektomi före 40 multiplicerar man med 0,5 [204]. Den kontralaterala bröstcancerrisken hos en kvinna med endokrint behandlad, östrogenreceptorpositiv 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 vid 50 års ålder och en syster med bröstcancer får en skattad risk om (80–50) * 0,5 * 2 = 30 %. Metoden är inte prospektivt validerad men kan användas för att få en grov uppfattning om den kontralaterala bröstcancerrisken t ex då en kontralateral mastektomi efterfrågas hos en kvinna utan molekylärgenetiskt fynd vid ärftlighetsutredning.

Utfallet av en cancergenetisk utredning kan bli någondera av följande:

1. Screeningen visar en patogen variant (variant av grad 4–5) i en bröstcancergen som är förenad med en ökad risk för att utveckla bröstcancer och eventuellt andra cancerformer. I familj med patogen variant som är förenad med en starkt förhöjd risk kan presymtomatisk testning efter genetisk vägledning erbjudas individer utan cancer. I familjer med patogen variant i gen som är associerad med en måttligt förhöjd risk är presymptomatisk testning inte alltid meningsfull om utfallet inte ändrar den kliniska handläggningen, och bör förbehållas kvinnliga förstagradssläktingar till fall med bröstcancerdiagnos. Fall i enlighet med 1 ska erbjudas remiss till onkogenetisk mottagning.

2. Resultatet visar en variant av oklar signifikans (VUS). Dessa varianter ska inte ligga till grund för beslut om riktade åtgärder, och i dessa fall kan presymtomatisk testning inte erbjudas, om inte evidensläget för varianten eventuellt ändras. Diskutera vid behov fortsatt handläggning med onkogenetisk mottagning.
3. Screeningen påvisar inte någon avvikelse i bröstcancerassocierad gen. I avsaknad av positivt fynd vid genetisk analys är oftast ingen ytterligare uppföljning nödvändig. Vid behov bedöms den individuella risken med hjälp av epidemiologisk modell. Vid en mycket anmärkningsvärd familjehistoria, i synnerhet om den pekar på att det kan finnas en association till ett känt cancersyndrom (*PTEN, CDH1, STK11* eller *NF1*), rekommenderas kontakt med onkogenetisk mottagning för diskussion och ställningstagande till ytterligare molekylärgenetisk diagnostik.

Presymtomatisk testning: I en familj med en påvisad patogen variant ledande till en starkt eller måttligt förhöjd bröstcancerrisk kan tidigare cancerfriska individer efter noggrann cancergenetisk vägledning erbjudas sk presymtomatisk testning. Analysen visar om vederbörande bär eller inte bär på den genetiska förändring som medför förhöjd cancerrisk. Om presymtomatisk testning är möjlig i familjen, är sådan obligat inför riskreducerande kirurgi. Vid förekomst av patogen variant i gen kopplad till en måttligt förhöjd bröstcancerrisk är beslut om presymtomatisk testning svårare, då positivt fynd inte alltid påverkar den kliniska handläggningen. Presymtomatisk testning ska ske vid onkogenetisk mottagning.

10.3 Handläggning av personer med patogen variant eller familjärt ökad risk

Rekommendationer för tidigare cancerfriska individer vid starkt förhöjd risk (inkluderar bärare av patogen variant i *BRCA1, BRCA2* och *PALB2.* För *TP53*, se separata dokument, till exempel: www.sfmg.se/dokument/riktlinjer/)

Individer som bär en identifierad mutation i *BRCA1*, *BRCA2* eller *PALB2* bör erbjudas möjlighet till klinisk kontakt från 25 till minst 74 års ålder:

- 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 (starkt vetenskapligt underlag ++++ för ökad sensitivitet med MR jmf med mammografi, måttligt starkt underlag +++ för att tillägget av MR leder till downstaging jämfört med mammografi). Vid patogen variant i *PALB2* kan eventuellt bilddiagnostik av bröst senareläggas något med start från 30 års ålder, men senast 5 år före yngsta insjuknande i familjen. Efter adekvat riskreducerande bröstkirurgi finns det ej belägg för nytta av fortsatta riktade screeningundersökningar (otillräckligt underlag för att rekommendera riktade screeningundersökningar efter riskreducerande bröstkirurgi).
- Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi (starkt vetenskapligt underlag för riskreduktion avseende bröstcancerincidens efter riskreducerande bröstkirurgi ++++).
- Möjlighet att upprätta en individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Sådan kontakt kan initieras vid cirka 30 års ålder.
- Riskreducerande salpingooforektomi rekommenderas hos mutationsbärare enligt följande: *BRCA1* 35–40 års ålder (starkt vetenskapligt underlag ++++ för reduktion av risk att

avlida efter riskreducerande salpingoforektomi hos bärare av patogenvariant i *BRCA1*); *BRCA2* 40–50 års ålder (måttligt starkt vetenskapligt underlag +++ för reduktion av risk att avlida efter riskreducerande salpingoforektomi hos bärare av patogen variant i *BRCA2*). Ingreppet kan övervägas även bärare av patogen variant i *PALB2* i första hand efter menopaus, se Nationellt vårdprogram äggstockscancer, epitelial för fördjupat resonemang (++).

- Efter riskreducerande salpingooforektomi hos premenopausal kvinna utan tidigare bröstcancerdiagnos rekommenderas MHT upp till ungefär 50 års ålder (begränsat vetenskapligt underlag ++ avseende avsaknad effekt av MHT på bröstcancerrisk).
- 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 (begränsat vetenskapligt underlag ++ avseende effekt på överlevnad av riktad prostatacancerscreening).

Rekommendationer vid måttligt förhöjd risk (baserat på förekomst av patogen variant i gen associerad med måttligt förhöjd risk, alternativt kvinnor med en på epidemiologisk bas större än 20 % livstidsrisk)

- Regelbunden bilddiagnostik (bröst) från cirka 5 år före lägsta insjuknandeålder i familjen eller senast från 40 års ålder upp till cirka 74 års ålder, detta kan i screeningåldrarna vanligen ske inom ramen för screeningprogrammet. Internationellt föreslås i dessa fall generellt årlig mammografiundersökning i åldersintervallet 40 – 60 (otillräckligt underlag för evidens för nytta avseende åtgärd utöver populationsscreening +).
- Vid uppföljning före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst kan man, för ökad sensitivitet, komplettera med till exempel ultraljud (svagt vetenskapligt underlag för tilläggsnytta av ultraljud till mammografiscreening++) (C).
- Vid uppföljning före 40 års ålder är det rimligt att låta intervallet mellan undersökningarna vara ett år.
- För bärare av patogen variant i *RAD51C* och *RAD51D* jämte *BRCA1*-varianten 5096G>A, p.Arg1699Gln (R1699Q) som har nedsatt penetrans kan riskreducerande salpingooforektomi vid 50–55 års ålder övervägas, särskilt vid fall av äggstockscancer i familjen (starkt vetenskapligt underlag ökad risk för ovarialcancer för bärare av patogena varianter i *RAD51C* och *RAD51D,* svagt vetenskapligt underlag för överlevnadsvinst av riskreducerande salpingooforektomi ++).

Rekommendationer vid lätt förhöjd risk (baserat på epidemiologisk riskbedömning, motsvarande upp till 20 % livstidsrisk)

- Mammografiscreening i populationsprogrammet (starkt vetenskapligt underlag ++++ för minskad bröstcancerspecifik mortalitet hos kvinnor som bjuds in till mammografiscreening).

Kunskapsläget och erfarenheten är störst vid riktad uppföljning av individer med patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2*. Aktuella rekommendationer vid uppföljning av kvinnor med starkt förhöjd risk utgår från det som rekommenderas hos *BRCA1/2*-mutationsbärare. Rekommendationer för bärare av mutationer i bröstcancerassocierade 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 1,2022) [205], sammanfattas risknivå avseende cancer för bärare av patogena 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
BRCA1	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	
BRCA2	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	Pankreas, prostata. För handläggning se ovan
PALB2	Starkt förhöjd risk. Årlig bilddiagnostik inkluderande MR från 30 års ålder. Riskreducerande mastektomi kan övervägas baserat på aktuell släkthistoria.	Förhöjd ovarialcancerrisk 5 % generellt, 9 % för döttrar till kvinna med ovarialcancer. Riskreducerande salpingooforektomi kan övervägas vid 50–55 års ålder	Förhöjd risk för pankreascancer, dock till en nivå som inte i sig bör föranleda riktade åtgärder. För vägledning, se NVP bukspottkörtelcancer
TP53	Starkt förhöjd risk. Årlig bilddiagnostik av bröst från 20 års ålder. *TP53*-bärare 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, se www.sfmg.se/dokument/riktlinjer/, i första hand inom ramen för klinisk uppföljningsstudie. *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.
PTEN	Sannolikt starkt förhöjd risk (osäkra riskestimat). Uppföljning med mammografi + MR bröst från 30–35 års ålder, eller 5–10 år före yngsta fallet i familjen. Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi.	Ingen ökad risk.	PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS, Cowdens syndrom). Handläggning enl separata guidelines. Aktuella diagnoser inkluderar: uteruscancer, thyreoideacancer,

Gen	Bröstcancerrisk och förslag till uppföljning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
			colorectal cancer och njurcancer, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/
CDH1	Sannolikt starkt förhöjd risk för lobulär bröstcancer (osäkra riskestimat). Uppföljning med mammografi + MR bröst från 30 års ålder. Riskreducerande mastektomi kan övervägas baserat på aktuell släkthistoria.	Ingen ökad risk.	Diffus ventrikelcancer. Handläggning enligt separata guidelines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/
STK11	Sannolikt starkt förhöjd risk (osäkra riskestimat). Uppföljning med MG + MR bröst från 25 års ålder: riskreducerande mastektomi kan eventuellt övervägas baserat på aktuell släkthistoria.	Förhöjd risk för icke-epitelial äggstockscancer.	Peutz-Jeghers syndrom. Handläggning enl separata guidelines. Aktuella diagnoser inkluderar: kolorektal cancer, ventrikelcancer, tunntarmscancer, pankreascancer, gynekologisk cancer och testikelcancer. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/
NF1	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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/
ATM **(trunkerande mutationer)**	Måttligt förhöjd risk (ER+ bröstcancer). För bröstfriska kvinnliga bärare av trunkerande variant i ATM föreslås bröstuppföljning i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Ingen ökad risk.	Otillräckliga evidens.
CHEK2 **(trunkerande mutationer)**	Måttligt förhöjd risk (ER+ bröstcancer). Bröstuppföljning föreslås i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Ingen ökad risk.	Lätt förhöjd risk för kolorektalcancer. Ev koloskopikontroller endast utgående från familjehistorien.
BARD1	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer), bröstuppföljning kan övervägas i enlighet med rekommendation	Ingen ökad risk	

Gen	Bröstcancerrisk och förslag till uppföljning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
	vid måttligt förhöjd risk, se ovan.		
RAD51C	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer), bröstuppföljning kan övervägas i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Minst 10 % livstidsrisk, riskreducerande salpingooforektomi kan övervägas vid 50–55 års ålder	
RAD51D	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer), bröstuppföljning kan övervägas i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Minst 10 % livstidsrisk, riskreducerande salpingooforektomi kan övervägas vid 50–55 års ålder	

10.3.1 Bilddiagnostik

10.3.1.1 Mammografi

Inbjudan till mammografiscreening av kvinnor över 50 års ålder kan under gynnsamma omständigheter minska bröstcancerdödligheten med upp till 30 % [78, 206] (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 [207]. Den mammografiska densiteten hos bärare av patogen variant i *BRCA1*- och *BRCA2* är inte högre än hos andra kvinnor, men det faktum att premenopausala kvinnor generellt sett har täta bröst är ett problem vid screening av kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk, särskilt för dem under 40 års ålder [208-210].

10.3.1.2 Ultraljud och magnetresonanstomografi

Ultraljudsundersökning som tillägg till mammografiscreening medför en något ökad sensitivitet när det gäller att finna bröstcancer, framför allt hos kvinnor med mammografiskt täta bröst [207, 211] (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 bröstcancerrisk, men specificiteten är lägre (Starkt vetenskapligt underlag ++++). Randomiserade data från mutationsbärare saknas, och sådana studier kommer knappast att kunna genomföras [212]. Av redovisade cancerfynd i dessa studier har majoriteten diagnostiserats i stadium 0 eller 1 [213-218], 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 [219] (Måttligt starkt underlag +++). För review, se Warner 2018.

10.3.2 Screening för annan cancer associerad med BRCA1 respektive BRCA2

Det saknas stöd för att ovarialcancerscreeningundersökningar av *BRCA1/2*-bärare reducerar dödligheten i äggstockscancer (Otillräckligt vetenskapligt underlag för nytta av screeningundersökningar) [220, 221], och i detta vårdprogram rekommenderas i första hand riskreducerande salpingooforektomi för *BRCA1*- och *BRCA2*-bärare efter avslutad reproduktion (Starkt vetenskapligt underlag ++++ för dödlighetsreduktion). Se även nationellt vårdprogram för äggstockscancer, epitelial Nationellt vårdprogram för äggstockscancer.

En nyligen publicerad metaanalys anger att män med mutation i *BRCA1* och *BRCA2* har en ökad risk för prostatacancer, vilket i första hand beror på en ökad risk associerat med patogena varianter i *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) [222-224]. Det vetenskapliga underlaget avseende *BRCA1* är tydligt svagare (otillräckligt medicinskt underlag för ökad risk för prostatacancer vid *BRCA1*-mutation) [225]. Män med *BRCA2*-mutation ska i enlighet med Nationellt vårdprogram för prostatacancer rekommenderas PSA-screening från 40 års ålder, se Nationellt Vårdprogram för prostatacancer [226].

En ökad risk för pancreascancer är beskriven hos bärare av patogen variant i *BRCA2* [180], den absoluta risken är dock låg, och nytta av screeningåtgärder är inte etablerade vid denna [227] (se nationella vårdprogrammet för pancreascancer [228] eller andra diagnoser.

10.3.3 Riskreducerande kirurgi

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 bröstcancerrisken med minst 90 %. Detta gäller både *BRCA1*- och *BRCA2*-bärare liksom individer med en på epidemiologisk grund definierad riskökning [229-232] (Starkt vetenskapligt underlag ++++ avseende reduktion av bröstcancerincidens hos bärare av patogen variant). Det saknas specifika data för kvinnor med patogena varianter i andra bröstcancergener, 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) [233]. En riskreducerande mastektomi med omedelbar rekonstruktion är en medicinskt motiverad åtgärd för kvinnor som har en starkt ökad bröstcancerrisk (till exempel mutationsbärare *BRCA1*, *BRCA2, PALB2* och *TP53*) och som så tydligt önskar. Underlag för att rekommendera detta saknas för individer med en måttligt förhöjd bröstcancerrisk. För detaljer kring rekonstruktion i samband med riskreducerande kirurgi, se avsnitt 13.8 Rekonstruktiv kirurgi.

10.3.4 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) [63]. 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) [234] (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) (Otillräckligt vetenskapligt underlag för nytta i form av dödlighetesreduktion). För individer med patogena varianter i *BRCA1* eller *BRCA2* saknas specifika data som ges stöd för en rimlig nytto-riskrelation vid denna typ av kemoprevention (Otillräckligt vetenskapligt underlag för nytta av kemoprevention hos *BRCA1/2*-bärare).

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 [235]. En metaanalys av sex studier som inkluderade högriskindivider (*BRCA*-bärare och individer med hög risk baserat på familjehistoria) visade ett liknande resultat [236], 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).

10.4 Handläggning av bröstcancerpatienter med patogen variant i högpenetrant bröstcancergen

10.4.1 Riskreducerande kirurgi

Rekommendationer för individ med bröstcancerdiagnos

- I samband med bröstcancerdiagnos hos kvinna med patogen variant i *BRCA1, BRCA2, PALB2* eller annan högpenetrant bröstcancergen: Information om möjlighet till mastektomi som alternativ till bröstbevarande behandling.
- Kvinna med mutation i högpenetrant bröstcancergen efter tidigare bröstcancerdiagnos: Möjlighet till kontralateral (bilateral) mastektomi med omedelbar rekonstruktion (+++).
- Liksom för tidigare bröstcancerfriska gäller efter kurativ bröstcancerbehandling: 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 (+++). Överväg riskreducerande salpingooforektomi vid *PALB2*, vid 50–55 års ålder, särskilt vid fall av äggstockscancer i familjen (+).

10.4.1.1 Kontralateral riskreducerande mastektomi vid primär bröstcancer

Bärare av patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* (liksom *PALB2* och *TP53* där dock det vetenskapliga underlaget är svagare):
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 ++++) [237, 238]. Vid kPM efter tidigare bröstcancerinsjuknande hos *BRCA1/2*-bärare 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 %-enheter. 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 %-enheter. 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. Dessa fynd får stöd även i en systematisk genomgång av publicerade observationella studier [239]. Det finns alltså underlag att betrakta patogen variant i *BRCA1* och *BRCA2* som en prediktiv faktor för nytta avseende total överlevnad av kontralateral riskreducerande mastektomi. (Måttligt vetenskapligt underlag +++ för förbättrad överlevnad av kontralateral riskreducerande mastektomi efter *BRCA*-associerad bröstcancer).

Individer med negativ molekylärgenetisk undersökning avseende gener förenade med en kraftigt förhöjd bröstcancerrisk

Bortsett från individer med mutation i högpenetranta bröstcancergener 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 bröstcancern beaktas. I den övervägande majoriteten av fall av sporadisk bröstcancer saknas indikation för ett kontralateralt avlägsnande av bröstvävnad i syfte att öka den bröstcancerspecifika eller totala överlevnaden. Om en sådan frågeställning uppkommer ska sannolikheten för mutation i *BRCA1, BRCA2* och andra högpenetranta bröstcancergener bedömas, och mutationsscreening erbjudas om indikation för testning föreligger. För bärare av patogen trunkerande variant i *ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C* och *RAD51D* saknas specifik evidens för nytta avseende kontralateral riskreducerande bröstkirurgi, men kan på en individuell basis diskuteras. Om sådan åtgärd övervägs ska faktorer som förekomst av bilateral sjukdom i familjen, och tidigt insjuknande i familjen vägas in i bedömningen (svagt vetenskapligt underlag +).

I fall som är negativa vid molekylärgenetisk undersökning ska bedömning underställas multidisciplinär bröstkonferens med beaktande av till exempel Manchestermodellen, CanRisk eller annan objektiv modell samt prognosen efter tidigare cancerdiagnos.

10.4.1.2 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 drygt fyra gånger högre risk att insjukna i återfall i samma bröst jämfört med kvinnor med sporadisk bröstcancer (HR = 4,54 95 % CI=2,77–7,42). Däremot sågs ingen motsvarande skillnad relaterat till kirurgisk strategi i det cancerdrabbade bröstet avseende kontralateralt insjuknande, återfallsfri överlevnad och total överlevnad [240]. De absoluta risknivåerna har efter 10 år redovisats ligga på mellan 12 och 41 % vilket kan jämföras med 4–24 % hos sporadiska kontroller. [241]. 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.

10.4.1.3 Riskreducerande salpingooforektomi i samband med ärftlig bröstcancerrisk

Riskreducerande salpingooforektomi hos tidigare bröstfriska

En riskreducerande salpingooforektomi (SOE) minskar effektivt risken för att insjukna i äggstockscancer [221, 242, 243] (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 karcinomatos. I en studie inträffade detta i 4–5 % av fallen efter 20 års uppföljning [244], 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 [232]. Vid riskreducerande operation är det av största vikt att äggledarna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för tumörutvecklingen [245]. Kvinnor med patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* samt potentiella bärare (icke-testade förstagradssläktingar till identifierade bärare) 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, så kallad Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) har påvisats hos *BRCA*-mutationsbärare vid profylaktisk kirurgi [243, 245-247]. 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) [232]. Mycket likartade resultat ses i en annan prospektiv kohortstudie inkluderande 3936 cancerfriska *BRCA*-mutationsbärare från Nordamerika och Europa [243]. En metaanalys ger en sammanslagen effekt som motsvarar 65 % mortalitetsreduktion (RR=0,35; 95 %CI=0,19–0,64). Slutligen visar en Cochrane genomgång en liknande effekt avseende överlevnad efter en riskreducerande salpingooforektomi baserat på data från 3 studier och 2548 kvinnor med *BRCA1* eller *BRCA2* mutation: HR = 0,32 (95 % CI=0,19–0,54; P<0,001) [248, 249] (Starkt vetenskapligt underlag ++++ avseende reduktion i äggstockscancerincidens, Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++ avseende dödlighetsreduktion).

I den ovan nämnda studien från Nordamerika och Europa sågs ingen effekt avseende reducerad bröstcancerrisk för de kvinnor som tagit bort äggstockarna efter 50 års ålder (HR 1,36, 95 % CI 0,26–7,05), men däremot en halverad bröstcancerrisk i gruppen som opererats med SOE före 50 års ålder (HR 0,51, 95 % CI 0,32–0,82). En studie som inkluderade 3722 mutationsbärare (*BRCA1* och *BRCA2*) sågs endast en effekt av ooforektomi på bröstcancerrisken hos *BRCA2*-mutationsbärare under 50 år (HR = 0,18 95 % CI = 0,05–0,63), däremot ingen signifikant effekt hos *BRCA1*-mutationsbärare (0,79 95 % CI = 0,55–1,13) [248, 250].

Tidigare bröstfriska 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 bröstcancerrisken på ett tydligt negativt sätt (svagt vetenskapligt underlag ++ avseende avsaknad effekt av MHT på bröstcancerrisk) [251].

Riskreducerande salpingooforektomi efter tidigare bröstcancerdiagnos

I en prospektiv kohortstudie som inkluderade sammanlagt 2561 tidigare bröstcancerpatienter som var bärare av patogena varianter i *BRCA1*- och *BRCA2* 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 tidigare *BRCA*-associerad bröstcancer [232]. En systematisk översikt och metaanalys som inkluderade ovanstående studie, men även ytterligare tre observationsstudier anger en relativ reduktion i mortalitet oavsett orsak som motsvarar en 57 % reduktion (RR = 0,43; 95 %CI=0,32.0,59) [248].

10.4.2 Medicinsk behandling

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 enkelsträngbrott på DNA, vilket gör dem till en möjlig måltavla för riktad medicinsk behandling vid *BRCA1/2*-associerad cancer [252, 253]. Man har i experimentella modeller hos *BRCA*-defekta cancerceller observerat en känslighet vid behandling med inhibitorer av PARP och platinum-baserad cytostatikabehandling. Det finns data från två randomiserade fas-3 studier studier som bekräftar en kliniskt relevant nytta vid behandling med PARP-hämmare jämfört med annan icke-platinumbaserad cytostatika hos patienter med metastatisk *BRCA*-associerad bröstcancer. Dessa två studier avser olaparib respektive talazoparib.

För en beskrivning av nuvarande evidens samt rekommendationer kring PARP-hämmare vid BRCA1/2-associerad bröstcancer var god läs 15.4.3 samt 18.5.4.

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens (MDK)

Sammanfattning och rekommendationer

- Alla patienter med primär bröstcancer ska diskuteras både preoperativt och postoperativt på en multidisciplinär konferens (+) (A).
- Viktigt att de multidisciplinära konferenserna journalföres patient för patient med tydlig dokumentation av de som närvarat samt deras yrkestitel vid konferensen, enligt nedanstående beskrivning. Dessa uppgifter skall också vara sökbara i enheternas journalsystem för varje konferens.
- Patienter med återfall av bröstcancer bör också diskuteras i teamkonferenser av handläggande klinik, oftast onkologkliniker (+) (A).

11.1 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, bröstradiolog 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. Det är viktigt att det vid varje sjukhus finns rutiner för att säkerställa att det som beslutats vid den multidisciplinära konferensen genomförs inom den tidsram som beslutats.

11.2 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 preoperativ behandling står som en naturlig strategi, är det av vikt att konferensen tillsammans planerar för att indikera och markera tumörområdet inför den preoperativa medicinska behandlingen. På så sätt blir den efterföljande kirurgin optimal och i förekommande fall kan den genomföras med bröstbevarande kirurgi.

11.3 Vilka återfall bör diskuteras?

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.

11.4 Kunskapsläge

Multidisciplinär konferens för primär bröstcancerbehandling etablerades för mer än 35 år sedan i vissa delar av Sverige, och med tiden har den etablerats på allt fler sjukhus som behandlar bröstcancer.

Det finns litteraturdokumentation, oaktat med låg evidens, som visar en förbättrad (RR 0,84, 95 % KI 0,75–0,94) överlevnad om patienten handläggs på 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 [254-259].

KAPITEL 12

Preoperativ behandling

Sammanfattning

- Preoperativ cytostatikabehandling respektive endokrin behandling är standardbehandling för patienter med primärt inoperabel bröstcancer (++++).
- Preoperativ cytostatikabehandling av operabla cancrar ger likvärdig överlevnad som postoperativ cytostatikabehandling men ökar möjligheten till bröstbevarande kirurgi (++++).
- Patologiskt 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 subgruppsanalys av en randomiserad studie har visat förbättrad sjukdomsfri överlevnad vid remissionsstyrd behandling, det vill säga byte av cytostatika vid utebliven tidig remission och förlängd standardbehandling vid tidig remission (+).
- En randomiserad studie har visat en totalöverlevnadsvinst med postoperativ kapecitabin till de som inte fått pCR efter standard preoperativa cytostatika (+++).
- En randomiserad studie har visat en halvering av återfall med postoperativ trastuzumab-emtansin till patienter med HER2-positiva tumörer som inte fått pCR efter preoperativ anti-HER2-riktad behandling och cytostatikabehandling (+++).
- 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 preoperativ/primär behandling av postmenopausala kvinnor med ER-positiv tumör (+++).

12.1 Indikationer för preoperativ behandling

12.1.1 Lokalt avancerad bröstcancer (LABC)

Rekommendationer

- Patienter med lokalt avancerad bröstcancer eller tekniskt operabel bröstcancer som är aktuell för preoperativ behandling, ska bedömas av både onkolog och kirurg och också diskuteras på en multidisciplinär konferens (A).
- Patienter med lokalt avancerad sjukdom bör alltid, om det allmänna hälsotillståndet tillåter, erbjudas preoperativ cytostatikabehandling, i förekommande fall med anti-HER2-mediciner respektive endokrin behandling på basen av tumörens egenskaper (A).

Preoperativ 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 är dessa siffror väsentligt högre. Om det allmänna hälsotillståndet tillåter ska patienterna rekommenderas en behandling som består av preoperativ 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 5- och 10-årsöverlevnad på 30–40 % [260]. Motsvarande 5-årsöverlevnad utan systembehandling har rapporterats vara 3,5–15 % [260].

12.1.2 Operabel bröstcancer i stadium 2–3

Rekommendationer

- För patienter med operabel bröstcancer större än 2 cm med riskfaktorer verifierade med mellannålsbiopsi som gör att postoperativ behandling med cytostatika under alla omständigheter kommer att erbjudas (till exempel alla HER2-positiva och trippelnegativa tumörer > 2 cm och/eller med verifierad primär spridning till axillen), är preoperativ behandling förstahandsförslaget och rimligtvis ett bättre alternativ (A).

I en Cochraneöversikt [261] som omfattade 14 randomiserade studier av 5 500 kvinnor med operabel bröstcancer som fick preoperativ 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 preoperativ behandling med en relativ risk på 0,71 (95 % KI 0,67–0,75). Detta motsvarade drygt 16 % färre mastektomier efter preoperativ cytostatikabehandling. Antalet lokoregionala återfall var dock signifikant fler för dem som fick preoperativ behandling (RR 1,21, 95 % KI 1,02–1,43, p = 0,03). Om man exkluderar de studier där kirurgi inte var obligatoriskt visar kvarvarande 8 studier inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan preoperativ och postoperativ behandling (HR 1,12, 95 % KI 0,92–1,37, p = 0,25). Vidare bekräftas kunskapen att patologiskt komplett remission är korrelerat med bättre långtidsöverlevnad (HR 0,48, 95 % KI 0,33–0,69). Sju av studierna rapporterade biverkningar. Kardiotoxicitet var ovanligare bland dem som behandlats preoperativt. Detsamma gällde för leukopeni, neutropeni och infektioner.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) har analyserat individdata från 10 randomiserade studier (av totalt 16), motsvarande 91 % (4 756 av 5 250) av alla randomiserade patienter [262]. Långtidsuppföljning presenteras på patienter som inkluderades mellan 1983 och 2002. Med preoperativ cytostatikabehandling jämfört med samma regim postoperativt, ökade frekvensen möjligen till bröstbevarande kirurgi från 49 % till 65 % [262]. Av de som randomiserades till preoperativ behandling hade 69 % en registrerad remission, partiell eller kliniskt komplett. Man noterade en högre frekvens av lokala återfall efter 15 år för de preoperativt behandlade, 21,4 %, visavi 15,9 % för de postoperativt behandlade (HR 1,37, 95 % KI 1,17–1,61, p = 0,0001) [262]. Notabelt och mycket viktigt: man såg inte någon ökad frekvens av fjärrmetastaser efter 15 år (38,2 vs 38 %, HR 1,02, 95 % KI 0,92–1,14, p = 0,66), inte heller någon ökad bröstcancerdödlighet (34,4 vs 33,7 %, HR 1,06, 95 % KI 0,95–1,18, p = 0,31) eller död oberoende av orsak (40,9 vs 41,2 %, HR 1,04, 95 % KI 0,94–1,15, p = 0,45) för preoperativ behandling visavi postoperativ behandling. Dessa fynd borde utgöra ytterligare dokumentation av

säkerheten för preoperativ behandling. För framtiden har man potentialen att kunna byta behandling alternativt erbjuda ytterligare postoperativ behandling (se nedan) för de som inte responderar – det är inte möjligt för de postoperativt behandlade.

I S:t Gallens senaste konsensusdokument [263] rekommenderas preoperativ cytostatikabehandling vid alla HER2-positiva och trippelnegativa tumörer ≥ St 2A (> 20 mm med verifierad primär spridning till axillen). För de HER2-positiva med ökad risk rekommenderas dubbel anti-HER2-riktad blockad med trastuzumab och pertuzumab i tillägg till preoperativa cytostatika [263].

12.2 Allmänna principer för preoperativ behandling

12.2.1 Innan start av preoperativ behandling

Rekommendationer

- 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).
- Tumörområdet bör indikeras av bröstradiolog med någon typ av ”markör”.
- Behandling av axillen i samband med preoperativ behandling diskuteras i kapitel 13 Kirurgisk behandling.

Mellan- eller grovnålsbiopsi ska alltid utföras inför preoperativ behandling, för att dels säkerställa invasivitet, dels fastställa tumörens markörstatus (ER, PR, HER2, Ki67) i den invasiva portionen. I behandlingen av tumörer med HER2-positivitet (IHC 3+/FISH-amplifiering) ska det specifikt anti-HER2-riktade läkemedlet ingå. Tumörområdet bör indikeras av bröstradiolog med någon typ av ”markör”. Detta syftar till att kunna följa tumörremissionen på bilddiagnostik eftersom de ibland går helt i remission, sedermera kunna genomföra bröstbevarande kirurgi efter den preoperativa behandlingen, samt att patolog ska kunna identifiera området som varit tumörbärande vilket är speciellt viktigt hos de patienter som haft en mycket god behandlingseffekt (kliniskt komplett remission).

12.2.2 Täta remissionsbedömningar under preoperativ behandling

Rekommendationer

- Täta remissionsbedömningar, givetvis inkluderande klinisk undersökning, ska göras under behandlingstiden, och om tumören progredierar bör fallet på nytt diskuteras gemensamt på en multidisciplinär konferens (A).
- Under pågående preoperativ medicinsk behandling ska täta remissionsevalueringar göras, i första hand med mammografi och ultraljud och klinisk undersökning (inkl. bröst och regionala lymfkörtlar – tumörmått med skjutmått) i baseline, efter 2 cykler och preoperativt. Vid osäker remission efter 2 cykler rekommenderas dessutom en undersökning efter 3–4 behandlingar, till totalt 6–8 cykler beroende på tumöregenskaper

och respons. Samma bilddiagnostiska modalitet bör användas för alla preoperativa bedömningar. MRT kan övervägas vid baseline och preoperativt om radiolog bedömer att tumören inte är säkert mätbar med konventionella metoder. Kontinuitet avseende undersökande läkare bör eftersträvas (B).
- Remissionsbedömning bör ske i enlighet med RECIST:s riktlinjer (C).

När det gäller val av metod för remissionsbedömning finns endast mindre studier som underlag och således sparsamt med evidens. En analys av 6 studier avseende bedömning av kvarvarande tumörvävnad visade en sammanlagd sensitivitet på 50 %, 81 %, 90 % och 86 % för klinisk undersökning, mammografi, ultraljud respektive MRT; motsvarande siffror för specificitet var 82 %, 48 %, 33 % och 79 % [264]. Samtliga metoder hade relativt högt positivt prediktivt värde (från 85 % för mammografi/ultraljud till 93 % för MRT). Detta innebär att när någon metod påvisade resttumör var det oftast sant. MRT hade högst negativt prediktivt värde (65 % jämfört med 44 % för mammografi/ultraljud och 31 % för klinisk undersökning). MRT var förvisso den bästa metoden att bedöma avsaknad av tumör, d.v.s. komplett remission. Samtidigt innebär ett negativt prediktivt värde på 65 % att till och med MRT inte sällan hade fel i detta avseende, och viabel tumörvävnad kunde föreligga trots avsaknad av bildfynd.

Remissionsbedömning bör ske i enlighet med RECIST:s riktlinjer [265]. Dessa innebär i korthet att tumörens längsta axel ska mätas på ett sätt som är jämförbart från baseline till varje upprepad undersökning under behandlingens gång. En ökning om minst 20 % och minst 5 mm, eller nytillkommen tumörhärd, innebär **radiologisk progression**. En minskning om minst 30 % innebär **radiologiskt partiell remission**. En förändring däremellan innebär **radiologiskt stabil sjukdom**. Tidigare påvisad tumör som minskat så att ingen tumör längre kan påvisas, och samtliga patologiska lymfkörtlar har under 10 mm kortaxel, innebär **radiologiskt komplett remission**. Utöver bedömning enligt RECIST bör radiologiska utlåtanden innehålla storlek vid baseline, vid föregående undersökning samt vid aktuell undersökning.

När MRT, PET-DT eller PET-MRT används för remissionsbedömning kan man bedöma betydligt fler aspekter av tumören än det endimensionella mått som RECIST anvisar: till exempel tumörvolym, wash-in/wash-out-dynamik, diffusionsmått och förändringar i SUV (standard up-take value). Det råder ingen konsensus kring hur dessa mått ska användas för att modifiera RECIST-bedömningarna. Däremot kan de vara informativa i enskilda fall, och påtagliga förändringar bör omnämnas i det radiologiska utlåtandet.

12.2.3 Efter preoperativ behandling

Rekommendationer

- Efter preoperativ behandling ska i princip varje patient opereras.
- För patienter med HER2-positiv sjukdom som har resttumör efter preoperativ cytostatikabehandling och anti-HER2-riktad behandling, bör man ge ett års postoperativ behandling (14 cykler) med trastuzumab-emtansin (T-DM1) (B).
- Postoperativ behandling med kapecitabin i 6–8 cykler rekommenderas i första hand till patienter med trippelnegativ cancer som inte uppnår pCR efter preoperativ behandling (B). Postoperativ behandling med kapecitabin kan övervägas till patienter med högrisk luminal B bröstcancer, exemplevis till patienter med kvarvarande axillmetastasering, som inte uppnår pCR eller nära pCR efter preoperativ behandling (B).

- DPD (dihydropyrimidindehydrogenas)-test bör utföras på alla patienter innan start av behandling med kapecitabin (B).
- Avseende postoperativ lokoregional strålbehandling efter preoperativ medicinsk behandling, se kapitel 14. Om man planerar postoperativ behandling med kapecitabin kan man erbjuda strålbehandling antingen innan eller efter kapecitabin (B). Principiellt rekommenderar man systemisk behandling först men omvända sekvensen kan övervägas (B). Strålbehandlingen ges parallellt med T-DM1 (B).
- Postoperativ endokrin behandling, avsnitt 15.2, ges alltid till patienter med ER-positiv lokalt avancerad bröstcancer eller operabel bröstcancer efter genomgången cytostatikabehandling och kirurgi (A). Om man planerar postoperativ behandling med kapecitabin rekommenderas att påbörja postoperativ endokrin behandling med TAM efter avslutad kapecitabinbehandling (C), medan endokrin behandling med aromatashämmare (AI) kan ges parallellt (D). Vid postoperativ behandling med T-DM1 ges endokrin behandling parallellt (B).

Rekommendationen om postoperativ kapecitabinbehandling för patienter med HER2-negativ sjukdom och som har resttumör efter konventionell preoperativ behandling med antracyklin-taxankombination, baseras på CREATE-X-studien. Det är en studie som inkluderade 910 kvinnor som inte uppnått pCR efter preoperativ antracyklin- + taxanbehandling [266]. De randomiserades mellan antingen postoperativt tillägg av kapecitabin (K) eller ingen cytostatikabehandling. K gavs i dosen 1 250 mg/m^2 x 2, dag 1–14, med ny kur dag 22 x 6–8 cykler (dosen fick dock sänkas till 1 000 mg/m^2 x 2, dag 1–14, på grund av biverkningar). Patienterna kunde också få postoperativ strålbehandling och endokrin behandling, där den sistnämnda gavs samtidigt med K. Efter 5 år var den sjukdomsfria överlevnaden 74,1 % vs 67,6 % (HR 0,70, 95 % KI 0,53–0,92, p = 0,01). Totalöverlevnaden efter 5 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 (5 års totalöverlevnad 78,8 % vs 70,3 %) [266]. Den nordamerikanska ECOG-ACRIN EA1131-studien undersökte om platinumbaserad cytostatikabehandling (cisplatin eller karboplatin) kan vara bättre än kapecitabin för trippelnegativa tumörer av den basal-lika subtypen med resttumör efter preoperativ behandling. Studien stoppades dock efter en interimsanalys som inte visade någon fördel för platinum med 3 års invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS) på 42 % (95 % KI 30–53) kontra 49 % (95 % KI 39–59) för kapecitabin [267]. Likaså, hos patienter med hormonreceptorpositiva tumörer och resttumör efter preoperativ cytostatikabehandling, har tillägget av palbociklib i sedvanlig dos under ett år till standard endokrin behandling undersökts i Penelope-B-studien. Efter en median uppföljning av 42,8 månader var iDFS inte förbättrad med palbociklib + endokrin behandling kontra placebo + endokrin behandling (HR 0,93, 95 % KI 0,74–1,17, log-rank p = 0,525) [268]. Med hänsyn till dessa resultat och i avsaknad av andra strategier för att förbättra prognosen hos dessa patienter med hög risk för återfall, bör man för patienter som har resttumör kombinerat med en initial högriskprofil erbjuda 6–8 kurer K 1000 x 2 x 14 dagar. Patienter som har uppnått pCR eller nära pCR, t.ex. de med residual cancer burden (RCB) klass 1 enligt Symmans et al. [269], bör inte erbjudas postoperativ behandling med kapecitabin. Hos BRCA-bärare som har resttumör efter preoperativ behandling kan även behandling med olaparib bli aktuell, enligt resultaten av OlympiA-studien (se kapitel om postoperativ behandling).

I CREATE-X-studien gav man postoperativ strålbehandling antingen innan eller efter postoperativ kapecitabin utan att presentera data om dessa subgrupper. Det finns således ingen evidens om vilken sekvens man ska använda. Principiellt rekommenderar man att systemisk

behandling ges först, men den omvända sekvensen kan vara aktuell speciellt i kliniska situationer där det finns en stark indikation för strålbehandling, t.ex. vid icke-radikal kirurgi.

I samma studie gav man endokrin behandling till patienter med ER-positiv sjukdom, antingen parallellt med kapecitabin eller efter avslutad kapecitabinbehandling. Inga data om de olika behandlingsalternativen har presenterats än så länge. Det finns prekliniska och kliniska data som tyder på att TAM kan minska effekten av fluorouracil [270] och öka risken för tromboemboliska händelser vid parallell användning [271]. Däremot verkar kombination av kapecitabin och aromatashämmare (AI) vara säkrare där det finns prekliniska data som visar en eventuell synergistisk effekt [272]. I väntan på kliniska data från CREATE-X-studien och med tanke på tidiga studier om kombination av TAM och cytostatikabehandling, bör man vara försiktig med parallell användning av TAM och kapecitabin.

Det finns beskrivet 128 mutationer i DPYD-genen, som orsakar DPD-brist som till stora delar ansvarar för nedbrytningen av 5-FU och dess derivat. I den svenska befolkningen förefaller dessa mutationer relativt ovanliga. I vissa befolkningsgrupper är de betydligt vanligare. EMA och Läkemedelsverket har under våren 2020 gått ut med en rekommendation om att DPD (dihydropyrimidindehydrogenas)-test bör utföras på alla patienter innan start av behandling med fluoropyrimidin inklusive kapecitabin, eftersom brist på eller låg halt av DPD-enzymet som bryter ner urat till tymin kan leda till allvarliga och i vissa fall livshotande biverkningar som hos vissa individer kan bli dödliga [273]. DPD-test inför initiering av kapecitabin och dosanpassning beroende på resultat har visat sig vara säkrare för patienter och kostnadsbesparande [274, 275]. Rekommendationen gäller alla indikationer av kapecitabin vid bröstcancer.

Postoperativ behandling med T-DM1 efter preoperativ behandling av HER2-positiva tumörer diskuteras i avsnitt 12.5.

12.2.4 Betydelse och definition av patologiskt komplett remission (pCR)

Sammanfattning

- Patologiskt 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 (+++).

Totalt i alla typer av bröstcancer är pCR korrelerat till långtidsöverlevnad [261]. Dock står det klart att betydelsen av pCR varierar stort med vilken subtyp tumören är. I en metaanalys av 12 preoperativa studier med nästan 12 000 patienter kunde man som väntat se att andelen med pCR också varierade utifrån vilken definition man använder [276]. 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 var frekvensen pCR 22 %. De två första kategorierna var starkast kopplade till förbättrad överlevnad [276].

Betydelsen av pCR i axillära lymfkörtlar understryks av en retrospektiv analys på 1 600 kvinnor som genomgått preoperativ cytostatikabehandling [277]. Av dessa uppnådde 28 % pCR i axillen. Studien visade förbättrad överlevnad vid 10 år hos kvinnor som uppnått pCR i lymfkörtlarna, 84 % mot 57 % för dem med resttumör i lymfkörtlarna ($p < 0{,}001$).

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 %) [276]. För samtliga subtyper utom ER-positiva grad 1–2-tumörer fanns en korrelation mellan pCR och sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad [276]. 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) [276].

Den diskussion som följt på metaanalysen av Cortazar och medarbetare har handlat om den prediktiva effekten av pCR på individnivå jämfört med andelen med pCR i en behandlingsgrupp. Om man grupperar de individer som haft pCR, oavsett vilken studie eller behandlingsarm de ingått i, ser man tydliga korrelationer mellan pCR och långtidseffekt. Däremot om man jämför studie A med B där A har högre pCR-frekvens, kan man inte dra slutsatsen att A därmed ger bättre överlevnad utifrån Cortazars artikel.

Avsaknaden av en generell koppling mellan pCR och långtidsresultat på studienivå fick visst stöd även i en metaregressionsanalys av 29 studier [278]. 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 [278].

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 att uppnå pCR och en större riskminskning för bröstcancerhändelser, det vill säga en bättre långtidsprognos [279].

Både amerikanska FDA [280] och den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA [281] har godkänt pCR som en surrogatvariabel för sjukdomsfri och total överlevnad och därmed att pCR kan ligga till grund för ett möjligen snabbare och interimistiskt godkännande av nya mediciner, för närvarande mest tillämpbart för HER2 och trippelnegativ bröstcancer. Dessutom krävs att konfirmerande studier, med mera etablerade end-points, ska pågå för att snabbare godkännande ska komma i fråga [280, 281].

Som ett stöd för att pCR vid preoperativ behandling är en relevant surrogatmarkör, i detta fall att dubbel HER2-blockad resulterar i en förbättrad prognos i den postoperativa situationen, bör man nämna effektdata från Aphinity [282] respektive ALTTO [283] trots toleransproblem med lapatinib (se avsnitt 12.5).

12.3 Val av cytostatika och behandlingsstrategi

Rekommendationer

- Behandlingen ska vid både lokalt avancerad och operabel bröstcancer bestå av minst 6 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):
  - E90 + C600 x 3 (alternativt F500 + E100 + C500) x 3) följt av docetaxel 100 x 3, eller vice versa.
  - Paklitaxel 80 x 9–12 veckovis är ett likvärdigt alternativ till docetaxel (75–)100.
  - Docetaxel 75 + cyklofosfamid 600 är ett alternativ för patienter med ökad kardiovaskulär risk.

- För patienter med hög risk bör man överväga dostät behandling (A), se kapitel 15 om postoperativ behandling.
- För patienter som på grund av samsjuklighet inte förväntas tåla ovanstående regimer måste cytostatikabehandlingen individualiseras (A).
- För patienter som inte svarat på den preoperativa behandlingen kan man postoperativt eller preoperativt överväga en annan typ av behandling (B).
- Tillägg av karboplatin i den preoperativa regimen kan övervägas vid selekterade fall av trippelnegativ bröstcancer (A).
- Tillägg av karboplatin i den preoperativa regimen bör övervägas till alla patienter med trippelnegativ bröstcancer som bedöms kunna tåla tillägget (A).

Eftersom risken för förtida död i bröstcancer så gott som helt är kopplad till utveckling av fjärrmetastaser, är det huvudsakliga syftet med både postoperativ och preoperativ cytostatikabehandling att eliminera mikrometastaser. Vid postoperativ behandling rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika innehållande antracyklin, cyklofosfamid och en taxan. Det finns inget skäl att tro att den preoperativa situationen skulle kräva en annan typ av cytostatikaregim. Eftersom den preoperativa situationen tillåter att tumörremissionen kan studeras in vivo, innehåller i stort sett alla preoperativa 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, 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 cyklofosfamid x 4 [284]. 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 histologiskt kompletta remissioner var 26,1 i docetaxelarmen jämfört med 13,7 i standardarmen ($p < 0,001$). Patienter med receptornegativ sjukdom hade en högre remissionsfrekvens 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 [285].

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 [286]. I övriga länder gavs FE100C i kontrollarmen. Hypotesen att p53-status skulle kunna användas som en prediktiv faktor för remission 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 docetaxelgruppen, HR 0,85, $p = 0,035$. Totalöverlevnaden var lika för båda grupperna. Även en brittisk studie med totalt 363 patienter har undersökt värdet av preoperativ 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 [287].

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 [288]. 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 preoperativ 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 paklitaxel jämfört med 16 % efter P givet var tredje vecka [289].

Att antracykliner och taxaner utgör basen i både den postoperativa och preoperativa 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 [290]. Sammanlagt 10 randomiserade postoperativa och preoperativa studier samt 3 retrospektiva visar att det inte i någon studie finns några nackdelar avseende effekt eller biverkningar med att ge taxanen först. De preoperativa studierna tyder på att taxan först kan ge en högre andel pCR [290].

Nab-paklitaxel är albuminbundet paklitaxel. Det 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 1 200 patienter randomiserades mellan antingen nab-paklitaxel 125 dag 1, 8, 15, upprepat var 3:e vecka, 4 cykler, eller paklitaxel 80 dag 1, 8, 15, upprepat var 3:e vecka [291]. I båda armarna fortsatte man sedan med E90 + C600 x 4. Till en början gavs nab-paklitaxel i dosen 150 mg/m^2 per behandlingstillfälle men dosen sänktes på grund av allt för mycket neurotoxicitet. Andelen med pCR var 38 % jämfört med 29 % för nab-paklitaxel jämfört med paklitaxel och denna skillnad var mer markerad i gruppen med trippelnegativa tumörer. Anemi och neurotoxicitet grad 3–4 var vanligare i nab-paklitaxel-gruppen [291]. I en separat publikation från samma studie studerades eventuella skillnader mellan nab-paklitaxel 150 och nab-paklitaxel 125 [292]. 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-paklitaxel 125 jämfört med nab-paklitaxel 150. I en nyligen publicerad metaanalys som baseras på 21 studier varav 3 är randomiserade [293] visar man att andelen som uppnår pCR är högre för nab-paklitaxel jämfört med paklitaxel, men att andelen med perifer sensorisk neurotoxicitet också är högre med nab-paklitaxel. 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-paklitaxel ges.

Den tyska bröstcancergruppen har genomfört en lång rad randomiserade kontrollerade studier inom det preoperativa området. Största delen av dessa resultat från 7 studier med totalt 3 332 patienter finns samlade i en gemensam analys [294]. Studien utgår från att pCR är starkt korrelerat till långtidsöverlevnad [261]. 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 kapecitabininnehåll (OR 1,62).

Den tyska studien GeparTrio [295] har tilldragit sig stort intresse med sitt nya koncept ”responsguidad preoperativ cytostatikabehandling”. Totalt 2 072 patienter med primär bröstcancer gavs initialt 2 cykler med docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC) med 3 veckors mellanrum. Därefter följde utvärdering med ultraljud. Vid respons randomiserades kvinnorna mellan antingen ytterligare 4 eller 6 cykler med TAC. De som inte svarat på TAC x 2 randomiserades mellan antingen vinorelbin + kapecitabin (NX) eller 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.

Tillägg av karboplatin till standard preoperativ behandling med antracykliner och taxaner har studerats vid trippelnegativ cancer, eftersom både prekliniska och kliniska data indikerar en högre känslighet av denna tumörtyp mot platinumsalt. Tre stora fas 3-studier [296-298] och en metaanalys [299] visar en förbättring av pCR med tillägg av karboplatin, till priset av en ökad hematologisk toxicitet. Tidigare hade man inte kunnat påvisa någon förbättring av sjukdomsfri eller total överlevnad, men nyligen presenterades uppdaterade data från BRIGHTNESS, en av dessa studier. I BRIGHTNESS behandlades patienter med trippelnegativ bröstcancer preoperativt med paklitaxel + karboplatin + veliparib eller paklitaxel + karboplatin eller paklitaxel (4 cykler, 12 veckor) följt av doxorubicin + cyklofosfamid (4 cykler, 12 veckor). Efter en median uppföljningstid på 4,5 år, var 4 års sjukdomsfri överlevnad 78,2 %, respektive 79,3 % och 68,5 %, med HR = 0,57 för tillägget av karboplatin till paklitaxel, en kliniskt och statistiskt signifikant skillnad (p = 0,02). Subgruppsanalyser har inte identifierat någon biologisk subgrupp som har större eller mindre nytta av karboplatin, inklusive patienter med *BRCA*-associerad bröstcancer. Dessa data indikerar att tillägg av karboplatin bör rekommenderas för alla patienter med trippelnegativ cancer som får preoperativ behandling och bedöms tolerera kombinationen med paklitaxel.

12.4 Immunterapi med PD-1/PDL-1 checkpointhämmare som tillägg till preoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer

Immunterapi, i första hand med PD-1/PDL-1 checkpointhämmare, är ett snabbt expanderande behandlingsområde inom onkologin. Ett flertal studier har nu rapporterats vid bröstcancer, framför allt hos trippelnegativa tumörer, både i metastatisk sjukdom och som tillägg till preoperativ cytostatikabehandling. Till exempel har PD-1 checkpointhämmaren pembrozulimab i kombination med standard preoperativ cytostatikabehandling visat ett tydligt tilläggsvärde för framför allt den trippelnegativa gruppen; pCR-frekvensen ökade från 20 % till 60 % [300]. I den uppföljande fas 3-studien KEYNOTE-522, behandlades patienter (n = 1 174) med trippelnegativ bröstcancer > 2 cm eller N+-sjukdom med standard preoperativ cytostatikabehandling (EC/AC x 4 följt av karboplatin + paklitaxel x 4 i kombination med pembrolizumab eller placebo. Första rapporten av studien visar en signifikant ökning av pCR i pembrolizumabgruppen (64,8 % för cytostatikabehandling + pembrolizumab jämfört med 51,2 för cytostatikabehandling + placebo) [301]. En uppdaterad analys av studien efter 39,1 månaders median uppföljning har nyligen publicerats och bekräftar förbättringen av händelsefri överlevnad (EFS) med tillägg av pembrolizumab (3 års EFS 84,5 % jämfört med 76,8 %), vilket är både kliniskt och statistiskt signifikant (HR = 0,63, p < 0,001) [302].

En motsvarande mindre (n = 333) fas 3-studie (IMPASSION031) med atezolizumab, en PD-L1 checkpointhämmare, har också visat att tillägget av checkpointhämmare till cytostatikabehandling leder till en förbättring av pCR (58 % med atezolizumab + cytostatikabehandling jämfört med 41 % med placebo + cytostatikabehandling) [303].

En randomiserad, placebokontrollerad fas 2-studie (GaparNuevo) har undersökt tillägget av durvalumab, en annan PD-L1 checkpointhämmare, till preoperativ cytostatikabehandling, vilket ledde till en förbättring av pCR (53,4 % kontra 44,2 %) som dock inte var statistiskt signifikant.

Intressant är att i en subgrupp av patienterna gavs en kur av durvalumab som singelbehandling innan start av kombinationsbehandlingen med cytostatika, och i denna grupp var pCR-skillnaden större och statistiskt signifikant (61 % jämfört med 41,4 %, p = 0,035; interaktion p = 0,048) [304].

Pembrolizumab har godkänts av FDA i USA som preoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer. I Europa förväntas beslut om denna indikation under 2022.

12.5 Preoperativ behandling vid HER2-positiv bröstcancer

Rekommendationer

- Vid HER2-positiv tumör ges dubbel HER2-blockad (i första hand trastuzumab + pertuzumab) i kombination med cytostatikabehandling, eftersom det ger en kliniskt meningsfull ökad frekvens av pCR (A).
- För patienter med låg risk (se avsnitt 9.4) som inte opereras primärt är trastuzumab enbart i kombination med cytostatikabehandling ett adekvat alternativ (A).
- I regel bör dock primär operation följd av postoperativ behandling med trastuzumab och cytostatika rekommenderas för patienter med stadium 1 HER2-positiv bröstcancer (se kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling).
- Behandlingen ska bestå av minst 6 cykler med adekvat doserad cytostatikabehandling, i första hand med antracyklin (E 90 + C 600 x 3–4) + taxan (docetaxel 100 x 3–4 alt. paklitaxel 80 veckovis x 9–12) eller omvänd sekvens (A). Man ger dubbel HER2-blockad tillsammans med taxaner (A).
- För patienter där antracykliner inte bedöms som lämplig behandling kan docetaxel 75 + karboplatin (6AUC) x 6 kombineras med trastuzumab + pertuzumab (B).
- HER2-blockad kombinerad med endokrin behandling ger sämre effekt än cytostatikakombinationer (A).

12.5.1 Trastuzumab

Vid preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer med cytostatika i kombination med anti-HER2-riktad behandling gäller samma resonemang som vid preoperativ cytostatikabehandling. Det finns alltså 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 preoperativa 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 (KI 95 % 1,39–2,46) [305]. I den största enskilda studien [306] sågs även en förbättrad sjukdomsfri överlevnad efter 3 år på 71 % bland dem som behandlats med T och cytostatika mot 56 % för cytostatika enbart.

Trastuzumab har traditionellt getts parallellt med taxaner, dock inte med antracykliner på grund av en förmodad ökad risk för hjärttoxicitet. Det finns fas 3-studier som inte visar någon ökning av hjärttoxicitet, dock inte heller någon bättre effekt av parallell T och antracykliner. I en tysk studie av preoperativ behandling som inte kunde visa något tilläggsvärde av kapecitabin till E90C → docetaxel, ingick 445 kvinnor med HER2-positiv tumör [307]. 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 [308]. 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 [309]. Studien visade dock ingen ökad effekt av att ge T tillsammans med epirubicin [309]. Det betyder att risken för hjärtsvikt inte tycks öka när T kombineras med epirubicin medan nyttan med kombinationen är oklar.

En amerikansk fas 3-studie (ACOSOG Z1041) har randomiserat 280 patienter med operabel HER2-positiv cancer till antingen preoperativ FE75C x 4 följt av veckovis paklitaxel x 12 + trastuzumab, eller veckovis paklitaxel x 12 följt av FE75C x 4 + trastuzumab parallellt med båda delarna av cytostatikabehandling [310]. Efter 5,1 års medianuppföljning fanns det ingen skillnad i den sjukdomsfria överlevnaden (HR 1,02, 95 % KI 0,56–1,83) mellan parallell och sekventiell T, vilket ytterligare stödjer att T inte bör ges tillsammans med antracykliner.

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

Två prospektiva och randomiserade preoperativa studier visar att cytostatikabehandling synes vara bättre än endokrin behandling, eller cytostatikabehandling som tillägg, när man ska kombinera med anti-HER2-mediciner [311, 312]. För den hormonreceptornegativa gruppen visar singelbehandling med taxan till dubbel HER2-blockad att pCR-frekvensen ökade från 24,4 % till 78,6 % [312]. För den ER-positiva gruppen var pCR-frekvensen med enbart trastuzumab plus endokrin behandling 10,1 %, TDM-1 enbart 32,5 % och TDM-1 plus endokrin behandling 34,1 % [311].

12.5.2 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 % KI 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 [313]. 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 [314]. Eftersom NeoALTTO är en relativt liten studie, n = 455, föreligger bristande power för att upptäcka en liten överlevnadsvinst. I den betydligt större postoperativa studien ALTTO, n = 8 381, 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 % KI 0,70–1,02) [283]. Sammantaget kan man dock inte rekommendera preoperativ behandling med trastuzumab + lapatinib.

Preoperativ 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 [315]. Den högsta frekvensen pCR uppnåddes med docetaxel + T + P, 45,8 %. Motsvarande siffror för docetaxel i kombination med enkelblockad med T eller P var 29,0 % respektive 24,0 %. Bland kvinnor som fick T + P utan cytostatika var pCR 16,8 % [315]. Biverkningsprofilen för docetaxel + T + P skiljer sig inte markant från docetaxel + T; vanligaste

biverkningarna av grad 3–4 är neutropeni, febril neutropeni och diarré [315]. Indikationen preoperativ behandling med docetaxel + T + P godkändes 2015 av både FDA och EMA utifrån hög andel med pCR. Ett av skälen till godkännandet var att en konfirmerande postoperativ studie av dubbelblockad med T + P pågick. Den sistnämnda studien (APHINITY, n = 4 805), har nu publicerats och det primära effektmåttet visade en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad för dubbelblockad, HR 0,81 (95 % KI 0,66–1,00). Den absoluta förbättringen var dock bara i storleksordningen 1 % [282]. 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 [283]. 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 [282, 283].

12.5.3 Val av cytostatikabehandling vid preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer

Liksom vid HER2-negativa tumörer (se avsnitt 12.3 ovan), anses en sekventiell behandling med antracykliner och taxaner vara standardregim av preoperativ cytostatikabehandling vid HER2-positiv sjukdom (i kombination med anti-HER2-behandling). På senare år har det publicerats flera studier som visar att ett antal regimer som inte innehåller antracykliner kan vara lika effektiva med mindre risk för hjärttoxicitet.

I den nederländska fas 3-studien TRAIN-2 randomiserades 438 patienter till FE90C x 3 följt av 6 cykler av karboplatin var 3:e vecka i kombination med veckovis paklitaxel (CP) eller CP x 9. Alla patienter fick dubbel HER2-blockad med trastuzumab och pertuzumab under alla cykler av cytostatikabehandlingen. pCR var mycket hög: 67 % och 68 % hos patienter som behandlades med respektive utan antracykliner [316]. 3 års EFS var 92,7 % (95 % KI 89,3–96,2) i antracyklingruppen och 93,6 % (95 % KI 90,4–96,9) utan antracyklin, och motsvarande 3 års OS var 97,7 % (95 % KI 95,7–99,7) respektive 98,2 % (95 % KI 96,4–100) [317]. I KRISTINE-studien randomiserades 444 patienter till antingen 6 cykler av trastuzumab, emtansin och pertuzumab, eller docetaxel, karboplatin, trastuzumab och pertuzumab (TCHP) var 3:e vecka [318]. pCR i TCHP-armen var signifikant högre (55,7 % mot 44,4 %) och bekräftar aktiviteten av TCHP-regimen rapporterad tidigare i fas 2-studien [319]. Som motsvarighet till TCH-kombinationen i den postoperativa BCIRG-006-studien (se avsnitt 15.4.1.5), kan TCHP betraktas som ett rimligt alternativ vid preoperativ behandling när antracykliner bör undvikas.

12.5.4 Efter preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer

Metaanalysen av Cortazar (se avsnitt 12.2.4 ovan) har visat att patienter med HER2-positiv bröstcancer som har resttumör efter preoperativ behandling har en signifikant sämre långtidsprognos. I den internationella randomiserade fas 3-studien KATHERINE undersöktes huruvida postoperativ behandling med antikropp-cytostatika konjugaten trastuzumab-emtansin (T-DM1) kan förbättra prognosen i denna patientgrupp. Patienter med resttumör efter preoperativ behandling med cytostatika och anti-HER2-blockad (n = 1 486) randomiserades (1:1) till antingen postoperativ behandling med T-DM1 eller standard T, totalt 14 cykler [320]. Den publicerade interimsanalysen visar att gruppen som fick T-DM1 hade en signifikant bättre 3 års invasiv sjukdomsfri överlevnad: 88,3 % mot 77 % för T, HR på 0,50. T-DM1 var väl tolererad i

enlighet med tidigare studier och den vanligaste grad 3 eller högre biverkan var trombocytopeni som inträffade hos 5,7 % av patienterna. I studien gavs postoperativ strålbehandling och endokrin behandling parallellt med T-DM1.

12.5.5 Antiangiogenes-riktad preoperativ behandling

Rekommendationer

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

Det finns generellt sett ingen evidens för antiangiogenes-riktad preoperativ behandling. Vi hänvisar till tidigare nationellt vårdprogram för detaljerat underlag.

12.6 Endokrin preoperativ behandling

Rekommendationer

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

Om man överväger primär eller preoperativ 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 [321] som visade att tamoxifenbehandling inte ger någon statistiskt signifikant försämring av överlevnaden jämfört med kirurgi, men att chansen till lokal kontroll försämras med tamoxifen 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 remissionsfrekvensen till 33–68 % vid primär tamoxifenbehandling [322].

Vid preoperativ endokrin behandling av primär bröstcancer är målet i regel att öka chansen till bröstbevarande kirurgi, samtidigt som biverkningsprofilen är gynnsam jämfört med vid preoperativ cytostatikabehandling. Aromatashämmare (AI) har i flera preoperativa studier jämförts med tamoxifen (TAM). I p024-studien randomiserades 337 kvinnor till 4 månaders behandling med letrozol eller TAM [323]. Den kliniska remissionen 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 remissionen efter 12 veckors endokrin behandling var likartad, 37 % för anastrozol jämfört med 36 % för TAM [324]. 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 [325]. Andelen kliniska remissioner 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 preoperativ behandling. Studien omfattade totalt 151 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer där klinisk remission uppnåddes hos 76 % i exemestangruppen jämfört med 40 % i tamoxifengruppen. 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 preoperativ behandling av postmenopausal ER-positiv bröstcancer än TAM.

12.7 Aktuella frågeställningar

Tidigare har antalet randomiserade fas 3-studier i den postoperativa situationen dominerat, medan studier av preoperativ behandling av lokalt avancerad bröstcancer och preoperativ behandling för operabel sjukdom varit relativt få. På senare år har detta svängt och antalet studier där man ger preoperativ medicinsk behandling har ökat. Orsaken är förstås att preoperativa studier ger en möjlighet till olika analyser av biologiska markörer i primärtumören och till att relatera deras uttryck till effekten av den givna behandlingen, inkluderande korttidsexpositionsförsök. Det finns två randomiserade studier som påvisar tydlig prognosförbättring om man till de som inte når pCR, erbjuder postoperativ behandling [266, 320]. Detta är ett högintressant forskningsfält som sannolikt kommer att få en fortsatt och ökad betydelse.

Beslut om rekommendation av pembrolizumab som tillägg till preoperativ cytostatikabehandling vid trippelnegativ bröstcancer förväntas under 2022. Det bör noteras att i registreringsstudien KEYNOTE-522 behandlades patienter med pembrolizumab även postoperativt till ett års total behandlingsduration. Hos patienter med resttumör efter preoperativ cytostatikabehandling + pembrolizumab kommer det att finnas flera behandlingsalternativ med stöd från stora fas 3-studier, nämligen kapecitabin, pembrolizumab och olaparib (det sistnämnda endast för BRCA1/2-bärare). Det finns dock inga jämförande studier mellan dessa alternativ, och den relativa effekten kan inte jämföras mellan studierna. Det finns inte heller några effekt- eller säkerhetsdata som stödjer kombinationen av dessa behandlingar. Någon evidensbaserad rekommendation kring behandlingsvalet kan inte ges i nuläget och data från nya studier samt längre uppföljning av registreringsstudierna kommer att vara mycket värdefulla.

Det finns en rad olika randomiserade studier med svenskt initiativ som pågår och testar olika behandlingsstrategier som preoperativ behandling. Alla dessa studier har en translationell forskningsdel för att identifiera potentiella prediktiva markörer. PREDIX är ett gemensamt namn för olika randomiserade fas 2-studier med fokus på olika bröstcancersubtyper. I PREDIX HER2 randomiserades patienter med HER2-positiv bröstcancer till antingen preoperativ behandling med 6 kurer docetaxel + pertuzumab + trastuzumab, eller 6 kurer trastuzumab-emtansin. Patienter i båda grupperna fick EC postoperativt (2–4 kurer) följt av fortsatt trastuzumab upp till ett år. De första resultaten av PREDIX HER2 avseende pCR har nyligen publicerats och visar ingen signifikant skillnad i pCR mellan de två behandlingsgrupperna: 45,5 % (95 % KI 35,4–55,8) i gruppen med docetaxel + pertuzumab + trastuzumab och 43,9 % (95 % KI 33,9–54,3) i gruppen med trastuzumab-emtansin [326, 327]. I PREDIX LumB-studien randomiserades patienter med luminal B subtyp (enligt immunhistokemi) till antingen preoperativ

cytostatikabehandling (paklitaxel) i 12 veckor och sedan palbociklib i kombination med endokrin behandling i 12 veckor, eller den omvända sekvensen.

NordicTrip är ett nordiskt samarbete där man randomiserar patienter med trippelnegativ bröstcancer till antingen dostät EC x 4 följt av karboplatin + paklitaxel x 4, eller CEX (EC med tillägg av kapecitabin) x 4 följt av karboplatin + paklitaxel x 4 som preoperativ 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 preoperativa behandlingar; det som numera kallas den post-neoadjuvanta situationen.

Avseende bilddiagnostik utvärderas MRT:s och PET:s roll för behandlingsprediktion med funktionella bildbaserade biomarkörer. MRT kan mer korrekt upptäcka kvarvarande tumörvävnad efter behandling än mammografi, men det behövs fler studier avseende i vilka fall MRT är att föredra samt hur detta påverkar patienten på längre sikt i form av återfall och överlevnad.

KAPITEL 13

Kirurgisk behandling

Sammanfattning

- Kirurgin intar en framträdande roll i bröstcancerbehandlingen och är för de flesta patienter det första steget i den multimodala behandlingen.
- Det är av yttersta vikt att patienten är väl insatt i planeringen av den kirurgiska behandlingen och att patientens önskemål beaktas (A).
- Vid planeringen av kirurgisk behandling bör behovet av onkoplastikkirurgiska operationsmetoder alltid övervägas (A) (se rekommendationer för rekonstruktiv kirurgi i avsnitt 13.8).
- Vid operation bör kirurgisk radikalitet liksom ett gott funktionellt och kosmetiskt resultat uppnås. Om tumörens storlek i förhållande till bröstets storlek omöjliggör detta, är preoperativ behandling för att minska tumörstorleken ett tänkbart behandlingsalternativ. Preoperativ behandling bör alltid erbjudas vid lokalt avancerad bröstcancer (A). Preoperativ behandling rekommenderas som förstahandsalternativ för patienter med operabel bröstcancer större än 2 cm och/eller verifierad axillmetastasering med riskfaktorer verifierade med mellannålsbiopsi som gör att postoperativ behandling med cytostatika under alla omständigheter kommer att erbjudas (till exempel alla HER2-positiva och trippelnegativa tumörer > 2 cm) (A).
- För ungefär hälften av bröstcancerpatienterna 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 prognosbedömning och beslut om den postoperativa behandlingen. Vid preoperativ behandling ska en grovnålsbiopsi från primärtumören tas (se kapitel 12) innan behandlingen påbörjas för att fastlägga invasivitet och bestämma tumöregenskaper.
- Vid palpabla axillkörtlar eller ultraljudsmässigt patologiska lymfkörtlar ska finnålsbiopsi göras före den definitiva kirurgiska planeringen.

13.1 Val av kirurgisk behandling

Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer	
Unifokala och multifokala tumörer där det är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat. Kliniskt fri axill (+++) (A).	Bröstbevarande kirurgi + portvaktskörtelbiopsi alternativt preoperativ behandling*.
Unifokala och multifokala tumörer där det inte är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat. Kliniskt fri axill (++++) (A).	Mastektomi* med eller utan direktrekonstruktion** + portvaktskörtelbiopsi alternativt preoperativ behandling*.
Verifierade axillmetastaser*** (B).	Bröstbevarande kirurgi + axillutrymning eller modifierad radikal mastektomi** alternativt preoperativ behandling. Preoperativ behandling rekommenderas vid HER2-positiv eller trippelnegativ sjukdom.
T2- (trippelnegativ och HER2-positiv), T3- eller T4-cancer eller kliniskt avancerat tumörstatus i axillen (körtlar fixerade mot varandra eller mot bröstkorgsväggen) (+++) (A).	Preoperativ cytostatikabehandling (med eller utan anti-HER2-mediciner), endokrin behandling enligt kapitel 12 och kapitel 14. Individuellt anpassad kirurgi.
Fjärrmetastaser vid diagnostillfället (C).	Palliativ, individuellt anpassad kirurgisk strategi.

* *Preoperativ 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, avsnitt 13.8.*

*** *Kliniskt eller ultraljudsmässigt misstänkta lymfkörtlar ska biopseras före operation. Om biopsin är negativ kan man göra portvaktskörtelbiopsi. Kliniskt misstänkta körtlar ska avlägsnas oavsett om de är portvaktskörtlar eller inte.*

Rekommendationer för kirurgisk axillstaging av patienter med primär invasiv bröstcancer, kliniskt körtelnegativ	
Portvaktskörtelnegativ, unifokal tumör (++++) (A).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelnegativ, multifokal tumör (+++) (B).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelnegativ vid primär kirurgi, ITC ≤ 0,2 mm (+++) (B).	Ingen ytterligare axillkirurgi.

Portvaktskörtelpositiv vid primär kirurgi, mikrometastas > 0,2–2 mm (+++) (B).	Ingen ytterligare axillkirurgi. Vid mastektomi rekommenderas inklusion för uppföljning inom SENOMIC-studien http://www.sffb.se/?page_id=386.
Portvaktskörtelpositiv vid primär kirurgi, makrometastas > 2 mm i 1–2 körtlar (+++) (B).	Vid efterföljande strålbehandling mot axillen och adekvat systembehandling ingen ytterligare axillkirurgi. Om strålbehandling mot axillen och adekvat systembehandling inte kan ges rekommenderas axillutrymning.
Portvaktskörtelpositiv vid primär kirurgi, makrometastas > 2 mm i fler än 2 körtlar (+++) (A).	Axillutrymning.
Portvaktskörtelnegativ efter preoperativ behandling (++) (B).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelpositiv efter preoperativ behandling (viabel rest av metastas oavsett storlek) (++) (B).	Axillutrymning.

13.2 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling mot bröstet är en säker kirurgisk behandlingsmetod och resulterar i minst samma överlevnad och en jämförbar risk för återfall som mastektomi (++++).
- Bröstbevarande kirurgi är en etablerad operationsmetod också efter preoperativ behandling (+++).

Multipla, prospektiva randomiserade studier med mer än 20 års uppföljning har tydligt visat att bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling har lika goda resultat som mastektomi vad gäller överlevnad [328-330]. Detta har lett till att andelen bröstbevarande kirurgi i Sverige successivt ökat, se https://statistik.incanet.se/brostcancer/. Av primärt opererade fall utan fjärrmetastaser vid diagnos var andelen bröstbevarande kirurgi 2020 67 %. Vid invasiva tumörer 3 cm eller mindre var andelen 84 %.

Sedan 2013 har flera mycket stora populationsbaserade studier som jämför överlevnad och risk för lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi med strålbehandling respektive mastektomi publicerats. I dessa studier har behandlingen inte randomiserats utan selekterats på basen av patient- och tumörkarakteristika. Övergripande kan sägas att behandlingsstrategierna i dessa studier är mer modern med krav på fri kirurgisk marginal och med en aktiv systembehandling. Studierna har visat på en något bättre bröstcancerspecifik överlevnad efter bröstbevarande kirurgi jämfört med mastektomi, och detta även efter korrektion för patient- och tumörkarakteristika

[331-337]. En överlevnadsvinst av given strålbehandling har diskuterats som tänkbar förklaring, men man kan heller inte helt utesluta en kvarvarande selektionsbias som inte fullt korrigerats för i analyserna.

Vid bröstbevarande kirurgi bör relationen mellan tumörens och bröstets storlek vara sådan att lokalt radikalt syftande kirurgi kan genomföras med gott kosmetiskt resultat. I de randomiserade studierna inkluderades få patienter med tumörer större än 4 cm [328, 329], men retrospektiva studier stödjer användningen av bröstbevarande kirurgi även vid större tumörer om det är tekniskt möjligt [338-340]. Bröstbevarande kirurgi kan erbjudas också efter preoperativ behandling (downstaging med cytostatikabehandling eller endokrin behandling, se kapitel 12 Preoperativ behandling). Det finns inte någon skillnad i överlevnad mellan patienter som mastektomerats eller genomgått bröstbevarande kirurgi efter preoperativ behandling, och med modern multimodal behandling är risken för lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi jämförbar med den efter mastektomi [341]. Indikering av tumörområdet, exempelvis med kol eller clips, före start av behandling är viktigt och ska göras för alla patienter.

Multifokalitet är ingen kontraindikation till bröstbevarande kirurgi om negativa marginaler och god kosmetik uppnås och postoperativ strålbehandling ska ges. Multifokala tumörer har i mer moderna studier inte någon signifikant ökad risk för lokala återfall jämfört med unifokala tumörer [342-344].

Efter bröstbevarande kirurgi är postoperativ strålbehandling mot det kvarvarande bröstet standard. Stora randomiserade studier har entydigt visat att strålbehandling reducerar risken för lokala återfall med drygt 50 % [345] och dessutom innebär en sänkt risk för bröstcancerdöd med 3,8 % efter 15 år [346]. Historiskt har den acceptabla incidensen av lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi sagts vara 1–2 per år, dvs. 10–20 % efter 10 år [347]. Med successivt förbättrad, aktiv onkologisk behandling har risken för lokala återfall minskat över tid och är i dag 0,3–0,5 % per år [348]. Unga kvinnor har historiskt noterats ha en högre risk för lokala återfall efter både bröstbevarande kirurgi och mastektomi [349, 350], och i samband med strålbehandling bör en kompletterande boost ges mot operationsområdet, se kapitel 14 Postoperativ strålbehandling. Även för de unga har risken för lokala återfall sjunkit över tid [351], och ligger nu väl under 1 % per år.

Clipsmarkering av sårhålan på ett standardiserat sätt underlättar lokalisering av tumörbädden, och ger en bättre definition av targetvolymen och en mer exakt dosplanering [352-356]. Clipsmarkering är särskilt viktig när boost ska ges.

13.2.1 Onkoplastikkirurgiska tekniker vid bröstbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Med onkoplastikkirurgi går det att få ett bättre estetiskt resultat vid bröstbevarande kirurgi utan att äventyra den onkologiska säkerheten. Med onkoplastikkirurgi kan vissa kvinnor besparas en mastektomi (++).

Bröstbevarande kirurgi kräver förtrogenhet med både plastikkirurgiska och rent tumörkirurgiska tekniker. Det kosmetiska resultatet beror bland annat på tumörstorlek i förhållande till bröstvolym samt tumörens lokalisation i bröstet [357]. Om mindre än 15 % av bröstets volym tas bort är sannolikheten för gott kosmetiskt resultat hög [358]. Vid större resektioner krävs ofta ett onkoplastikkirurgiskt ingrepp.

Begreppet onkoplastikkirurgi innebär att kombinera cancerkirurgin med plastikkirurgisk teknik för att uppnå bra radikalitet och kosmetik med bevarad volym, form och symmetri. I begreppet ingår omformning genom mobilisering av bröstvävnad och körteladaptation, utnyttjande av lokala lambåer och nyttjande av olika typer av bröstförminskningstekniker [359, 360]. Studier visar att man med onkoplastikkirurgiska tekniker kan undvika mastektomi och uppnå bättre kosmetik och livskvalitet [361-364].

Mindre volymdefekter kan som regel förslutas efter mobilisering och suturering av vävnaden enbart [365]. Bröstkörteln mobiliseras främst genom att lösa körteln från bröstmuskeln.

Vid större volymdefekter eller när tumören är belägen inom bröstets mediala och nedre delar krävs ofta också en omflyttning av vävnad. Detta sker med lokala lambåer, exempelvis LICAP/ MICAP eller tekniker som vid reduktionsplastik. Reduktionsplastiksnitt vid tumörer i nedre delen av bröstet kan som exempel ge god kosmetik i över 90 % av fallen [366, 367]. I samband med cancerkirurgi hos patienter med makromasti kan samtidigt en reduktion av bröstvolymen göras, vilket också underlättar strålbehandling. Vid stora resektioner kan en operation av det kontralaterala bröstet förhindra snedbelastning och ge förbättrad symmetri.

Vid omfattande onkoplastikkirurgi krävs noggrann planering och information till patienten. Risken för postoperativa komplikationer är generellt liten men ökad hos tidigare strålade patienter, överviktiga och rökare. Vid alla typer av bröstoperationer där omformning av bröstvävnaden ingår är risken ökad [368]. Kvinnan måste informeras om fördelar och nackdelar med symmetriseringskirurgi, såsom känselnedsättning och ärrbildning, för att kunna göra ett val. När det är möjligt att avstå kontralateral symmetrikirurgi i samband med canceroperationen är detta att föredra på grund av risken för komplikationer som kan fördröja den onkologiska efterbehandlingen.

Nya operationstekniker måste förankras i det multidisciplinära teamet och samtidigt utvärderas ur både onkologisk och kosmetisk synpunkt. Större onkoplastikkirurgi förutsätter ett nära samarbete mellan bröst- och plastikkirurg.

13.2.1.1 Kirurgisk korrektion efter bröstbevarande kirurgi

Korrektion av ett dåligt kosmetiskt resultat efter bröstbevarande kirurgi kan vara tekniskt krävande, särskilt om strålbehandling givits 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 [369-373]. Kirurgiska korrektioner efter strålbehandling innebär en ökad risk för postoperativa komplikationer, och avancerad korrektion kräver ofta plastikkirurgisk specialistkompetens. Mammografi inte äldre än 3 månader bör finnas till hands innan bröstkorrigerande operation utförs.

13.2.2 Marginaler vid bröstbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Vid invasiv cancer anses ”no tumor on ink” i PAD som tillräcklig radikalitet. En makroskopisk marginal på 10 mm eftersträvas vid operation för att reducera risken för reoperation.

Risken för lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi påverkas av både tumörens biologi [374,

375] och eventuell förekomst av resttumör efter excision. En negativ marginal är ingen garanti för frånvaro av resttumör i bröstet, men innebär som regel en tillräckligt liten resttumör för att postoperativ onkologisk behandling ska kunna hantera denna [376]. Redan tidigt i den bröstbevarande kirurgins historia visade seriesnittning av mastektomipreparat hos patienter lämpliga för bröstbevarande kirurgi ytterligare maligna foci i drygt 60 % av fallen [377, 378].

Efter ett internationellt konsensusmöte 2013 definieras negativ marginal som ”no tumor on ink”, det vill säga ingen tumörväxt i resektionsranden [379]. En negativ kirurgisk marginal minimerar risken för lokala återfall. Vidare marginaler än ”no tumor on ink” förefaller dock inte ytterligare påverka risken för lokala återfall. I en metaanalys jämfördes risken för lokala återfall i studier med marginalkrav på 1 mm, 2 mm respektive 5 mm. Ingen signifikant skillnad i lokala återfall kunde noteras mellan dessa studier [380]. Vid invasiv tumör med in situ-komponent gäller samma marginalkrav, ”no tumor on ink”, även för in situ-komponenten [381].

En positiv marginal innebär en dubblerad risk för lokala återfall [380] och den ökade risken kvarstår vid långtidsuppföljning [382]. Effekten av en positiv marginal kan minskas med strålbehandling och systembehandling, men inte till fullo kompenseras för [345, 383-385]. Detta gäller även vid en mer gynnsam tumörbiologi. Vid ER-positiva tumörer innebär en positiv marginal en 3-faldigt ökad risk för lokala återfall [380]. Risken för lokala återfall är högst vid trippelnegativ bröstcancer, oavsett typ av kirurgi [386].

För att minimera risken för reoperation på grund av bristande radikalitet är det lämpligt att vid partiell mastektomi excidera tumören med en cm-bred makroskopisk marginal och att verifiera denna med preparatröntgen. Det är viktigt att kirurgen tydligt markerar preparatets orientering med suturer och clips så att radiolog och patolog kan avgöra hur resektionen är gjord. Patologens granskning av sidoresektionsränderna har störst värde inför ställningstagande till reoperation. Vid positiv marginal, det vill säga tumörväxt i resektionsranden (”tumor on ink”), bör reoperation utföras så att radikalitet uppnås [379].

Även efter preoperativ behandling kan vid bröstbevarande kirurgi ovanstående definition av radikalitet tillämpas [387-389]. Inför kirurgi uppskattas resttumörens utbredning med bilddiagnostik och klinisk undersökning. Resttumören tas med sedvanlig marginal. Vid kliniskt och radiologiskt komplett remission tas det clips- eller kolmarkerade tidigare tumörområdet bort men utan marginal [389-391].

13.3 Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi

Rekommendationer

- Vid mastektomi ska patienten alltid informeras om möjligheten till direkt- och senrekonstruktion (A–B).

Andelen mastektomier har successivt minskat på grund av minskad tumörstorlek vid diagnos och ökad användning av onkoplastikkirurgi och preoperativ behandling. Mastektomi är dock fortfarande ett alternativ till bröstbevarande kirurgi och intar fortfarande en viktig plats i behandlingsarsenalen med flera indikationer:

- Vid inflammatorisk tumör eller annan T4-tumör efter preoperativ behandling.
- Vid stora tumörer som progredierar under preoperativ behandling. Plastikkirurgisk kompetens kan vara nödvändig för att uppnå maximal radikalitet och hudtäckning.

- Vid lokalt återfall efter tidigare partiell mastektomi med strålbehandling. Ett nytt bröstbevarande ingrepp kan dock övervägas om strålbehandling mot bröstet inte tidigare givits eller om god lokal kontroll ändå bedöms som sannolik.
- Vid multicentriska tumörer där ett bra estetiskt resultat inte kan uppnås med bröstbevarande kirurgi.
- Vid persisterande positiva marginaler efter utvidgad excision efter partiell mastektomi.
- Vid utbredd växt av tumör mikroskopiskt i flera resektionsränder efter partiell mastektomi.
- Om storleksrelationen mellan tumören och bröstet är sådan att ett bra estetiskt resultat inte kan åstadkommas med partiell mastektomi ens med onkoplastikkirurgiskt ingrepp eller preoperativ behandling.
- Vid kontraindikationer till postoperativ strålbehandling.
- Om patienten efter information om de kirurgiska alternativens påverkan på överlevnad, risk för lokalt återfall och komplikationer, själv önskar mastektomi och inte anser att ingreppet påverkar livskvaliteten negativt (här är det endast i undantagsfall aktuellt med bröstrekonstruktion samt kontralateral symmetrikirurgi).

Även efter mastektomi fordras att resektionsränderna är fria från tumörväxt, annars bör kompletterande ingrepp utföras. Om inte reoperation bedöms som möjlig kan strålbehandling av bröstkorgsväggen ges [392], se kapitel 14 Postoperativ strålbehandling.

Patienter som planeras för mastektomi ska informeras om möjligheten till direkt- och senrekonstruktion, se avsnitt 13.8 Rekonstruktiv kirurgi. Om rekonstruktion inte kan erbjudas på hemsjukhuset ska information om möjlighet till remiss ges. Data från Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer visar en ökning av antalet direktrekonstruktioner över tid, men kvarstående betydande regionala skillnader i andelen mastektomerade som direktrekonstrueras. En enkätundersökning bland Bröstcancerförbundets medlemmar 2021 visar också på stora regionala skillnader när det gäller vilken information som kvinnor med bröstcancer får om olika alternativ för rekonstruktion.

Symmetrikirurgi vid mastektomi (bilateral mastektomi av kosmetiska skäl) i samband med canceroperationen bör mycket noggrant övervägas mot bakgrund av risken för komplikationer som kan fördröja den onkologiska efterbehandlingen [393-395]. Att utföra mastektomi för symmetri är liksom mastektomi p.g.a. cancer förenad med komplikationer på både kort och lång sikt, exempelvis infektion, serom, sårläkningsproblematik och skulderdysfunktion [396, 397]. Indikationen för ett symmetriingrepp bör noga vägas mot den individuella risken med operation och sövning, liksom mot risken för komplikationer på kort och lång sikt.

13.4 Kirurgisk staging/behandling av axillen

Rekommendationer

- Stadieindelning av axillens lymfkörtlar med portvaktskörtelbiopsi är standardförfarande i samband med operation av kliniskt nodnegativ invasiv bröstcancer (++++) (A).
- Vid preoperativ behandling av patienter utan fastställda axillmetastaser rekommenderas att portvaktskörtelbiopsi utförs efter den preoperativa behandlingen (+++) (B).
- Axillutrymning vid primär kirurgi utförs vid preoperativt fastställd axillmetastasering, samt när portvaktskörtelbiopsi visar makrometastaser i fler än 2 portvaktskörtlar (++) (B).

- Axillutrymning utförs inte hos patienter med mikrometastaser i portvaktskörtlar vid primär kirurgi (++) (B). Vid mikrometastaser hos en patient som opererats med mastektomi ska inklusion i SENOMIC-studien rekommenderas.
- Vid kliniskt nodnegativ sjukdom, med primär kirurgi och makrometastas i portvaktskörteln har axillutrymning tidigare varit standardbehandling, men rekommenderas nu endast vid makrometasering i fler än 2 portvaktskörtlar och när strålbehandling mot axillen och adekvat systembehandling inte kan ges.
- Kliniskt nodnegativa patienter med makrometastaser i 1–2 portvaktskörtlar rekommenderas strålbehandling i stället för axillkirurgi, eftersom strålbehandling resulterar i lägre risk för armsjuklighet (+++) (B).
- Vid begränsad axillmetastasering (verifierad metastasering och upp till 3 misstänkta körtlar vid initial utredning), och god respons med klinisk nodnegativitet efter preoperativ behandling, kan postvaktskörtelbiopsi med borttagande av minst 3 portvaktskörtlar eller ”targeted axillary dissection” (TAD) övervägas (++) (B). TAD är att föredra jämfört med enbart portvaktskörtelbiopsi.
- Axillutrymning efter preoperativ behandling hos kliniskt nodpositiva patienter utförs vid preoperativt utbredd axillmetastasering (+++) (A) samt när TAD eller portvaktskörtelbiopsi visat viabel rest av metastas oavsett metastasens storlek (++) (B).

Att undersöka axillstatus ger prognostisk information och vägledning om valet av postoperativ behandling. Axillkirurgi är därmed framför allt ett diagnostiskt ingrepp [398-401]. Axillutrymning var tidigare standardingrepp för staging av axillen, men detta har nu ersatts av portvaktskörtelbiopsi.

Kliniskt lymfkörtelstatus har låg sensitivitet och specificitet [402]. Tumörkaraktäristika och kliniska data om tumören räcker inte för att identifiera patienter med lymfkörtelpositivitet [403]. Inte heller är modern bilddiagnostik med ultraljud tillräckligt säker för att vara enda stagingmetod av axillen [404]. Axillutrymning har en hög sensitivitet, 97–98 %, för att upptäcka 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 postoperativa behandlingen [405].

Axillkirurgi medför en risk för armsjuklighet med lymfödem, smärta och rörelseinskränkning [406-409]. Uppgifterna om prevalensen av armsjuklighet hos axillutrymda varierar, men sannolikt har omkring 20–30 % av patienterna subjektiva armbesvär postoperativt. Graden av armbesvär ökar med ingreppets omfattning och ytterligare om strålbehandling ges mot axillen.

I dag är portvaktskörtelbiopsi rutin som stagingmetod av axillens lymfkörtlar för patienter med kliniskt fri axill. Metoden innebär att den första lymfkörteln som dränerar brösttumören (portvaktskörteln) identifieras med hjälp av en radioaktiv isotop och blåfärg (eller supraparamagnetisk järnoxid, SPIO) samt palpation, och analyseras. Portvaktskörteltekniken har utvärderats i en rad studier som visat hög identifieringsfrekvens, hög sensitivitet, låg armsjuklighet och låg incidens av axillåterfall och en jämförbar överlevnad [410-428]. Även vid multifokala tumörer kan portvaktskörtelbiopsi användas, eftersom de senaste systematiska översikterna visar att detektionsfrekvensen och den falskt negativa andelen är jämförbara med portvaktskörtelbiopsi vid unifokala tumörer [429]. Vid inflammatorisk bröstcancer rekommenderas fortfarande axillutrymning, då portvaktskörtelbiopsi i denna situation är förenad med låg detektionsfrekvens och hög andel falskt negativitet, men det vetenskapliga underlaget är sparsamt [430].

Portvaktskörteln 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 portvaktskörtlar varierar 5–16 %, mest beroende på om isotopen injiceras subkutant eller djupt peritumoralt [431]. Värdet av att identifiera parasternala portvaktskörtlar är oklart men sannolikt mycket litet, och det rekommenderas inte rutinmässigt i Sverige. Om portvaktskörteln inte kan identifieras under operation rekommenderas axillutrymning.

I 1–2 % av planerade portvaktskörtelbiopsier vid kliniskt nodnegativ sjukdom kan inte portvaktskörteln identifieras, och hög ålder, högt BMI, större tumör och avancerat lymfkörtelstatus är riskfaktorer för detta [432-434]. I den största publicerade studien hade 64 % av patienterna lymfkörtelmetastaser [433]. Med anledning av detta rekommenderas fortsatt en begränsad axillutrymning som stagingingrepp. Bakomliggande evidens är dock svag.

Intraoperativ analys med fryssnitt av portvaktskörteln har en sensitivitet på 75–80 % [435, 436]. Eftersom fryssnitt av portvaktskörteln således är associerat med en högre risk för falskt negativt svar än postoperativ analys, förbrukar delar av vävnadsmaterialet och är tids- och resurskrävande, rekommenderas inte metoden för rutinmässig användning. I de fall man på grund av hög samsjuklighet vill undvika flera sövningar och operationer kan man även fortsättningsvis göra fryssnitt intraoperativt.

Vid mikrometastas i portvaktskörteln har tidigare axillutrymning varit rutin, eftersom ytterligare sjuk körtel finns i 10–25 % [437, 438]. Mikrometastaser är förenade med en sämre prognos än nodnegativitet, och är framför allt en markör för risk för fjärråterfall och en indikation för postoperativ medicinsk behandling [439]. Resultat från två randomiserade studier understödda av flera registerstudier med prospektivt insamlade data visar att axillutrymning inte ger någon överlevnadsvinst vid kliniskt nodnegativ sjukdom där 1–2 portvaktskörtlar uppvisar mikrometastas. Risken för axillåterfall är låg även när man avstår från axillutrymning, och vinsten är en lägre armsjuklighet [440-442]. Således talar tillgänglig evidens för att avstå axillutrymning vid enbart mikrometastas i portvaktskörteln. De båda randomiserade studierna inkluderade patienter med en låg tumörbörda och en god systemisk behandling. Majoriteten av patienterna var opererade med bröstbevarande kirurgi och fick strålbehandling vilken delvis omfattade axillen. Evidensen är liten vad gäller patienter som opereras med mastektomi, varför denna patientgrupp bör rekommenderas inklusion i SENOMIC-studien för uppföljning.

Vid kliniskt nodnegativ sjukdom, med primär kirurgi och makrometastas i portvaktskörteln har axillutrymning tidigare varit standardbehandling, men rekommenderas nu endast vid makrometasering i fler än 2 portvaktskörtlar, och när strålbehandling mot axillen och adekvat systembehandling inte kan ges.

Tre prospektiva randomiserade studier inkluderande kliniskt nodnegativa patienter med makrometastaser i 1–2 portvaktskörtlar har inte visat skillnader i överlevnad eller risk för axillåterfall, när portvaktskörtelbiopsi enbart respektive portvaktskörtelbiopsi + strålbehandling mot axillen jämförts med kompletterande axillutrymning [443-445].

I Z0011-studien randomiserades patienter med bröstbevarande kirurgi och metastaser i portvaktskörteln till axillutrymning eller ingen ytterligare kirurgi [446]. Planen var att inkludera 1 900 patienter, men studien stängde i förtid på grund av låg inklusionstakt och få händelser. De 891 patienter som inkluderades var en lågriskpopulation (T1–T2, 70 % med tumörer ≤ 2 cm, 85 % ER-positiva tumörer) där 4 % hade portvaktskörtel med enbart ITC och > 1/3 bara mikrometastas. Av de som randomiserades till axillutrymning hade 27 % ytterligare sjuka lymfkörtlar. Fördelningen av patienter med endast ITC och mikrometastaser var ojämn mellan randomseringsgrupperna (större andel i ”portvaktskörtel enbart-gruppen”), och tvärt emot

protokollet inkluderades också patienter med fler än två portvaktskörtlar med metastaser (10 % av inkluderade patienter) vilka också fördelades ojämnt mellan randomiseringsgrupperna (större andel i gruppen som axillutrymdes). Prognosen var således redan initialt bättre i gruppen som randomiserades till enbart portvaktskörtelbiopsi. Strålbehandlingen som gavs innehöll höga strålfält i 60 %, och 19 % fick (mot protokollet) även axillstrålbehandling [447]. Långtidsuppföljningen av studien publicerades år 2017 [443]. Resultaten vid 10-årsuppföljning visade ingen skillnad mellan grupperna avseende totalöverlevnad (86 % vid portvaktskörtel enbart, 84 % vid axillutrymning) eller fjärrmetastasfri överlevnad (80 % vid portvaktskörtel enbart, 78 % vid axillutrymning). Ingen signifikant skillnad sågs heller i risk för axillåterfall (5,3 % vid portvaktskörtel enbart, 6,2 % vid axillutrymning).

Z0011-studien, uppföljande retro- och prospektiva kohortstudier [448, 449], samt kunskapen att endast 40 % av patienter med sjuk portvaktskörtel har ytterligare sjukdom i axillen [422, 450] är grunden för internationella konsensusrekommendationer att avstå axillutrymning vid 1–2 portvaktskörtlar med makrometastasering för patienter med bröstbevarande kirurgi och efterföljande strålbehandling [451, 452]. En bekräftande metaanalys publicerades 2021 [453]. Flera randomiserade studier avseende axillutrymning eller ingen ytterligare kirurgi vid makrometastas i portvaktskörteln pågår och kommer att tillföra ytterligare evidens [454, 455].

SENOMAC-studien stängdes för inklusion 2021-12-31. Efter SENOMAC-studiens avslutande känns det med nuvarande kunskapsläge således rimligt att avstå kompletterande axillutrymning vid kliniskt nodnegativ sjukdom där portvaktskörtelbiopsi visar 1–2 makrometastaser och där strålbehandling mot regionala lymfkörtlar planeras och adekvat systembehandling kan ges.

AMAROS-studien publicerades 2014, och visade att strålbehandling mot axillen kan ge samma regionala kontroll som axillutrymning men med lägre armsjuklighet [444]. I studien randomiserades 1 425 lågriskpatienter (T1–T2, 80 % med tumörer ≤ 2 cm) med metastas i portvaktskörteln till axillutrymning eller strålbehandling mot axillen [444]. Över 1/3 av de inkluderade patienterna hade dock bara ITC eller mikrometastas i portvaktskörteln, och bland dem som randomiserades till axillutrymning hade 33 % ytterligare sjuka lymfkörtlar. Systembehandling gavs till 90 % av patienterna, och strålbehandling till drygt 85 % av patienterna oavsett operationstyp (80 % bröstbevarande kirurgi). Strålbehandlingen gavs med en teknik som omfattade såväl level III som fossa supraclavicularis. Efter 6 års uppföljning gav strålbehandling mot axillen samma regionala kontroll som vid axillutrymning och lägre armsjuklighet. Även sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad var jämförbar i de båda studiearmarna.

I OTOASOR-studien med liknande upplägg men med en ”medelrisk-population”, hade 38 % av de som randomiserades till axillutrymning ytterligare sjuka körtlar [445]. Efter 8 års uppföljning gav strålbehandling mot axillen en jämförbar risk för axillåterfall, jämförbar sjukdomsfri överlevnad samt totalöverlevnad som axillutrymning, men en lägre armsjuklighet. Strålbehandling mot axillen måste således vid begränsad tumörbörda i axillen ses som ett fullgott behandlingsalternativ till kompletterande axillutrymning men med lägre armsjuklighet.

13.4.1 Portvaktskörtelbiopsi i samband med preoperativ behandling

Portvaktskörtelbiopsi efter preoperativ behandling av kliniskt nodnegativa patienter är i dag standard [456-458]. Såväl prospektiva studier som metaanalyser har visat detektionsfrekvens och falskt negativ kvot fullt jämförbara med de som ses före preoperativ behandling [459-462]. Initialt kliniskt nodnegativa patienter har samma detektionsfrekvens (94–96 %), falskt negativ kvot (6–7 %) och risk för axillåterfall (< 1,5 %) som vid primär kirurgi [138, 459, 461, 462]. En andel av de kliniskt nodnegativa patienter som vid portvaktskörtelbiopsi före preoperativ behandling

skulle upptäckas vara nodpositiva kan downstagas i axillen, bli portvaktskörtelnegativa efter behandling och slippa axillutrymning och strålbehandling mot axillen, med lägre armsjuklighet och utan förhöjd risk för axillåterfall [138, 463, 464]. Om portvaktskörtelbiopsi efter preoperativ behandling visar spår av viabel tumör ska kompletterande axillutrymning utföras oavsett mängden tumörceller.

Att indikera den sjuka lymfkörteln i axillen med exempelvis kol eller magnet-/isotopfrön innan behandling ger ett säkrare sätt att kunna studera effekten av cytostatikabehandlingen [465-469]. Vid kliniskt körtelpositiv sjukdom är axillutrymning ännu standard, men för patienter med begränsad metastasering i axillen vid diagnos (verifierad axillmetastasering med max 3 misstänkta körtlar vid primärdiagnostik) och klinisk nodnegativitet efter preoperativ behandling (ycN0, dvs. inga kvarvarande palpabla lymfkörtelmetastaser eller vid avsaknad av palpabla axillmetastaser åtminstone partiell radiologisk respons), kan man överväga portvaktskörtelbiopsi (blåfärg samt isotop) med uttagande av minst 3 portvaktskörtlar eller ”targeted axillary dissection”, TAD [470]. Med användande av både blåfärg och isotop, och uttagande av mer än två portvaktskörtlar, kan den falskt negativa kvoten minskas [471-473]. Om PAD bekräftar friska portvaktskörtlar (vid TAD inklusive indikerad körtel) bör man kunna avstå axillutrymning [138, 474, 475].

13.5 Kirurgi vid lokoregionala återfall

Rekommendationer

- I samband med diagnosen av lokoregionalt återfall bör mellannålsbiopsi utföras, och preoperativ behandling övervägas vid multidisciplinär konferens (B). Likaså bör metastasscreening utföras (A).
- Mastektomi är standardbehandling vid isolerade lokala återfall i bröstet efter bröstbevarande kirurgi (+++) (A).
- I de fall postoperativ strålbehandling inte tidigare har givits, kan förnyad bröstbevarande kirurgi övervägas (++) (B).
- I selekterade fall kan nytt bröstbevarande ingrepp övervägas även efter tidigare given strålbehandling (++) (C).
- I samband med bröstingreppet bör en förnyad axillstaging med portvaktskörtelbiopsi utföras, oavsett om patienten tidigare är opererad med axillutrymning eller portvaktskörtelbiopsi (+) (C).

Vid lokoregionala återfall ställs diagnosen med grovnålsbiopsi, tumörutbredningen kartläggs med bilddiagnostik och eventuell indikering görs. Strategin för behandling bör diskuteras vid en multidisciplinär konferens. Preoperativ behandling bör övervägas för att man ska kunna evaluera effekten av vald behandling.

I samband med diagnosen av lokoregionala återfall bör en metastasutredning utföras. Samtidiga fjärrmetastaser finns hos 15–30 % av patienterna med lokala återfall (A) [476-478].

Mastektomi är standardbehandling vid isolerade lokala återfall i bröstet efter bröstbevarande kirurgi [479, 480]. Ett nytt bröstbevarande ingrepp kan övervägas när strålbehandling inte tidigare givits, eller i selekterade fall även efter strålbehandling [481-484]. Ett nytt bröstbevarande ingrepp ger vid 5-årsuppföljning en lokal kontroll på 76–78 % [485, 486], och påverkar inte fjärrmetastasfri överlevnad eller totalöverlevnad [482, 483]. Vid god selektion (tid till lokalt återfall > 2 år, ålder > 40 år, ER-positivt och radikalt exciderat lokalt återfall där

hormonbehandling planeras) uppnås en lokal kontroll som inte skiljer sig från den vid mastektomi [485, 487, 488].

Vid lokalt återfall efter tidigare mastektomi görs lokal excision med vid marginal [489]. Vid växt mot djupet kan resektion medtagande del av muskel eller del av thoraxvägg krävas [490, 491]. Vid utbredda återfall kan plastikkirurgiska tekniker såsom delhudstransplantation eller lambåer behövas för att uppnå kirurgisk radikalitet och täckning.

I samband med bröstingreppet bör även en förnyad axillstaging med portvaktskörtelbiopsi övervägas oavsett om patienten tidigare är opererad med axillutrymning eller portvaktskörtelbiopsi. En ny portvaktskörtel hittas hos 60–70 % och ligger inte sällan aberrant, det vill säga på en annan plats än i den ipsilaterala axillen [492-495]. Skintigrafi med bildtagning ökar sannolikheten att en ny portvaktskörtel hittas [496]. Om portvaktskörtel inte återfinns vid skintigrafi, och inte heller peroperativt återfinns med den handhållna proben, bör man hos patienter som tidigare genomgått axillutrymning avstå från förnyat axillingrepp [497]. Tilläggsvärdet av en ny axillstaging bör diskuteras på MDT, men har i ett flertal, men inte alla studier, bedömts tillföra väsentlig information inför valet av system- och strålbehandling [493, 497, 498]. Av de metastatiska portvaktskörtlar som upptäcks vid en ny axillstaging har 40 % påvisats på en aberrant lokalisation [493].

För att minska risken för nya lokoregionala återfall och fjärråterfall bör systemisk behandling erbjudas efter radikalt syftande kirurgi och strålbehandling där detta tidigare inte givits [499, 500]. Allt fler studier om rebestrålning publiceras och kan övervägas till selekterade patienter [486, 501-506]. Endokrin behandling med TAM för hormonkänsliga lokala återfall minskar såväl risken för lokala återfall som sjukdomsåterfall med 10 respektive 21 % [507]. 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 [508].

13.6 Kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom

Rekommendationer

- Vid metastaserande sjukdom kan individanpassad palliativ kirurgi diskuteras (+) (C).

Vid primärdiagnos av bröstcancer har cirka 3 % av patienterna fjärrmetastaserande sjukdom [509]. Mastektomi kan vara indicerad som palliation vid hudnära eller ulcererade tumörer av hygieniska skäl och för att minska smärta och obehag för patienten.

Om kirurgi av primärtumören påverkar överlevnaden vid fjärrmetastasering är omdiskuterat. Några studier talar för att man kan ha en överlevnadsvinst av detta även när fjärrmetastaser finns redan vid diagnostillfället [510-512], medan andra studier inte påvisat någon effekt av mastektomi på överlevnaden [513-517]. Selektionsbias och intensitet i given systembehandling gör resultaten svårtolkade. I subgrupper av patienter, exempelvis HER2-positiva patienter med initialt begränsad tumörbörda, och god effekt av behandling kan överlevnadsvinster inte uteslutas [518, 519]. Således fordras här ett individuellt ställningstagande i varje enskilt fall, där patientens önskemål noga vägs in i beslutet [520].

Angående kirurgi av fjärrmetastaser hänvisas till kapitel 19 Behandling av oligometastaser.

13.7 Kirurgisk behandling vid duktal cancer in situ

Rekommendationer

- Kirurgin följer de principer som gäller för invasiv bröstcancer. Strålbehandling kan erbjudas efter bröstbevarande kirurgi (++++) (A).
- Vid operation av DCIS rekommenderas en bredare marginal (> 2 mm) än vid invasiv bröstcancer (++++) (A).
- När preoperativ utredning givit DCIS-diagnos sker en uppgradering till invasiv cancer i 20–30 % av fallen. Stadieindelning av axillen med portvaktskörtelbiopsi rekommenderas vid mastektomi eller när bilddiagnostik eller grovnålsbiopsi ger misstanke om invasivitet.

Duktal bröstcancer 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 kapitel 14.

Det saknas randomiserade studier som jämför partiell mastektomi och mastektomi avseende effekten på överlevnad och lokala återfall vid DCIS. DCIS har dock inte sällan ett diskontinuerligt växtsätt med fria ”gaps” på 0–5 mm, och mer sällan upp till 10 mm [521]. En snäv negativ marginal vid DCIS kan i högre grad än vid invasiv cancer således indikera förekomst av resttumör. I konsensusriktlinjerna rekommenderas därför en större marginal (> 2 mm) än vid invasiv bröstcancer [376, 522]. En negativ marginal halverar risken för lokalt återfall jämfört med en positiv marginal. En marginal < 2 mm innebär en högre risk för lokalt återfall än en marginal ≥ 2 mm. Med en fri marginal om 2 mm minimeras risken för lokalt återfall, och vidare marginaler än 2 mm sänker inte risken ytterligare [523].

Negativ marginal snävare än 2 mm är inte ensamt en indikation för reoperation, utan kräver ett individuellt ställningstagande där andra faktorer av betydelse vägs in såsom utbredning och typ av DCIS nära resektionsrand, vilken resektionsrand som är nära, kvarvarande förväntad livslängd, kosmetiskt slutresultat vid eventuell reoperation, patientens önskemål samt typ av planerad efterbehandling. I flera av de randomiserade studierna om bröstbevarande kirurgi med eller utan strålbehandling vid DCIS var marginalkravet endast ”no tumor on ink” och här har man uppnått goda långtidsresultat avseende lokal kontroll [524]. Att optimera den lokala kontrollen är dock betydelsefullt, eftersom 50 % av de lokala återfallen är invasiva med en associerad risk för bröstcancerdöd [524-526].

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 portvaktskörtelbiopsi rekommenderas när mastektomi ska utföras liksom när bilddiagnostik, klinik eller biopsi ger misstanke om invasivitet. Vid höggradig DCIS, stor tumörutbredning och palpabel tumör, uppgraderas en betydande andel av tumörerna till invasiv cancer i det definitiva PAD-utlåtandet. På grund av risken för armsjuklighet också efter portvaktskörtelbiopsi rekommenderas dock i första hand reoperation med portvaktskörtelbiopsi först när PAD visat invasivitet [527].

13.8 Rekonstruktiv kirurgi

Rekommendationer

- Rekonstruktiv kirurgi med implantat ska utföras på en plastikkirurgisk enhet eller bröstenhet med specifik kompetens inom rekonstruktionskirurgi, vilket också förutsätter en stor volym av patienter (B).
- Rekonstruktiv kirurgi med egen vävnad ska utföras på en enhet med plastikkirurgisk kompetens (A).
- Övervikt och rökning är relativa kontraindikationer vid all rekonstruktionskirurgi (B).
- När direktrekonstruktion övervägs bör hänsyn tas till planerad eller trolig onkologisk efterbehandling. Kontralateral korrigering vid bröstcancerkirurgi görs även den med beaktande av planerad eller tänkbar onkologisk behandling och under förutsättning att patienten är normalviktig och inte röker. Patienten bör i samtliga fall informeras om komplikationsrisker såsom infektion och blödning, vilka skulle kunna fördröja den onkologiska behandlingen, samt om sena komplikationer som kapselkontraktur, ärrbildning och sensibilitetsnedsättning (B–C).

13.8.1 Känslomässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion

Rekommendationer

- God bröstsymmetri ger bättre kroppsuppfattning, minskad psykosocial sjuklighet och ökad livskvalitet (++).

Bröstcancerkirurgi är förenat med en ökad psykosocial sjuklighet i form av nedsatt självkänsla, störd kroppsuppfattning, påverkan på sexualitet, oro/ångest och depression [528-530]. Bröstbevarande kirurgi och mastektomi med rekonstruktion har visats ge en bättre kroppsuppfattning och hälsorelaterad livskvalitet än mastektomi [531-536], och sambandet förefaller vara extra uttalat hos yngre kvinnor [537, 538]. Efter mastektomi ses också en lägre nöjdhet med operationens kosmetiska resultat och en större andel patienter som ångrar sitt val av operationstyp [538-540]. Bröstets betydelse för kroppsuppfattningen varierar dock mellan olika kvinnor [541, 542]. För de kvinnor som själv aktivt önskat mastektomi utan rekonstruktion förefaller kroppsuppfattningen påverkas mindre [543]. Hos kvinnor som önskar rekonstruktion ger såväl direkt- som senrekonstruktion förhöjd självkänsla och förbättrad livskvalitet jämfört med enbart mastektomi [544].

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 och 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 [545].

13.8.2 Rekonstruktionsmetoder efter mastektomi

Rekommendationer

- Vid mastektomi ska patienten alltid informeras om möjligheten till direkt- och senrekonstruktion (A–B). I informationen ska
  - det vetenskapliga underlaget med jämförelser mellan olika rekonstruktionsmetoder och tidpunkt för rekonstruktion avseende patientnöjdhet, kosmetik och onkologisk säkerhet kortfattat redovisas samt att risken för lokala återfall inte är större efter direktrekonstruktion med enbart implantat än efter enbart mastektomi (++)
  - informeras om att nytillkommen svullnad efter implantatrekonstruktion eller tidigare kosmetisk implantkirurgi kräver bedömning med ultraljud, och vid vätska även ultraljudsledd punktion för att utesluta bröstimplantatassocierat lymfom (BIA-ALCL, Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma).
- Rekonstruktion med autolog vävnad från buken (DIEP) varken ökar risken för eller försvårar upptäckten av lokala återfall (B).
- Direktrekonstruktion är kontraindicerat vid avancerad, inflammatorisk bröstcancer (A).
- Vid tidigare strålbehandling bör rekonstruktion med implantat utföras med stor försiktighet på grund av ökad komplikationsrisk såsom infektion, kapselkontraktur och sämre kosmetik (B–C).
- Vid tidigare strålbehandling är det lämpligt att genomföra rekonstruktion med egen vävnad, antingen enbart eller i kombination med implantat (C). Även vid denna typ av rekonstruktion ses fler komplikationer och sämre resultat än vid rekonstruktion i ostrålad vävnad.
- Vid planerad postoperativ strålbehandling bör direktrekonstruktion med implantat eller lambå utföras med försiktighet och med noggrann information till patienten, eftersom strålbehandlingen innebär en ökad risk för kapselkontraktur, fettnekros och sämre kosmetik (B–C).

Alla kvinnor som mastektomeras ska informeras om möjligheten till rekonstruktion. Det är viktigt att patienterna informeras om olika metoders för- och nackdelar. 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 operera det andra bröstet. Absolut symmetri uppnås dock sällan och patienten bör informeras om att en viss kvarvarande asymmetri är förväntad. Planerad onkologisk behandling eller planerad genetisk utredning, vilka kan påverka handläggningen av det kontralaterala bröstet, beaktas vid beslutet att göra en kontralateral symmetrioperation samtidigt eller senare. Vid operation på den friska sidan ska patienten informeras också om risken för komplikationer såsom ärrbildning och sensibilitetsnedsättning. Vid kontralateral bröstreduktion eller mastopexi där bröstvävnad ska tas bort finns en klinisk praxis att det bör finnas en mammografi- eller MR-undersökning som inte är äldre än 3 månader vid tiden för kirurgi. Även om vetenskaplig evidens saknas för den exakta 3-månadersgränsen är det rimligt att en relativt färsk bilddiagnostisk undersökning är gjord inför kirurgi för att minska risken att accidentellt operera ett cancerinnehållande bröst.

Rekonstruktionsmetoden anpassas efter individuella förhållanden, såsom tidigare given strålbehandling, patientens kroppskonstitution, annan sjuklighet eller riskfaktorer samt patientens önskemål. Rekonstruktion med egen vävnad (stjälkad lambå, fri lambå eller perforantlambå)

utförs på en enhet med plastikkirurgisk kompetens. Patientnöjdhet och komplikationsfrekvens har i amerikanska studier visat sig variera mellan olika sjukhus beroende på bland annat volym, kompetens, vana av metoden och organisation. Man sammanfattar det med att data från enskilda center därför är svåra att extrapolera till andra center [546]. Det pågår en nationell studie för att utvärdera patientnöjdhet efter rekonstruktion (Swedish Breast Reconstruction outcome Study, SweBRO). Rekonstruktion efter mastektomi kan ske antingen i samband med cancerоperationen (direktrekonstruktion) eller genom senrekonstruktion vid en separat operation. I Sverige varierar andelen kvinnor med bröstcancer som genomgår direktrekonstruktion efter mastektomi mellan olika regioner från några få % till mer än 30 % på vissa håll. Se https://statistik.incanet.se/brostcancer/. Andelen kvinnor som genomgår en senrekonstruktion varierar sannolikt också nationellt men registreras inte på samma sätt. Inom ramen för SweBRO-studien, nämnd ovan, utfördes under 2016 en nationell enkätundersökning bland patienter som mastektomerats på grund av bröstcancer i Sverige under 2000, 2005 och 2010. Av de 2 904 kvinnor som besvarade enkäten hade 31 % genomgått en bröstrekonstruktion, varav 20 % med direktrekonstruktion och 80 % med senrekonstruktion. Av rekonstruktionerna var 58 % implantatbaserade, 31 % autolog vävnadsrekonstruktion och 11 % kombinationsmetoder [547].

Varken rekonstruktion med implantat eller lambå försvårar möjligheten att hitta lokala återfall [548-558].

Studier som jämför olika rekonstruktionsmetoder och tidpunkt för rekonstruktion avseende patientnöjdhet, kosmetik och onkologisk säkerhet är väldigt få [559-561]. Samtliga nedan beskrivna tekniker är möjliga vid direkt- respektive senrekonstruktion. 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 lokala återfall [562, 563].

13.8.2.1 Rekonstruktion med implantat

Vid implantatbaserad bröstrekonstruktion placeras protesen oftast submuskulärt. Vid implantatbaserad direktrekonstruktion kan antingen permanenta implantat eller expanderprotes användas på basen av en rad faktorer, t.ex. bröstvolym och vävnadskvalitet. Ibland väljs expanderteknik vid direktrekonstruktion för att möjliggöra successivt tänjande av vävnaden till en större slutvolym [550]. Det finns expanderproteser som kan användas permanent för en ettstegsrekonstruktion, men det är vanligare att använda sig av ett tvåstegsförfarande där expandern fylls på till önskad volym och därefter byts till ett permanent implantat. Expandrar har antingen en subkutan påfyllnadsnippel eller en integrerad påfyllningsport. En integrerad port kan påverka möjligheterna till strålbehandling varför man bör försäkra sig om dessa förutsättningar när man väljer expander. Påfyllningstiden är olika lång beroende på patientens förutsättningar. Om korrigering av implantatläget behövs kan detta med fördel kombineras med eventuell bröstvårterekonstruktion.

Vid implantatbaserad senrekonstruktion används i princip alltid en expander. Expanderingstiden är oftast något längre än vid direktrekonstruktion, men liknar i övrigt förfarandet ovan. Symmetri vid enkelsidig implantatrekonstruktion kan vara svår att uppnå, särskilt vid senrekonstruktion.

13.8.2.2 Rekonstruktion med implantat kombinerat med vävnadsmatrix eller nät

Vävnadsmatrix (acellulär dermal matrix, ADM) eller nät kan användas tillsammans med implantat eller expander för att bättre kunna återskapa ett brösts naturliga form eller för att kunna använda permanent implantat utan föregående vävnadsexpansion. Det vetenskapliga underlaget för

användande av ADM är begränsat. ADM är dyrt och tekniken associerad med en ökad komplikationsfrekvens samt fler reoperationer [564-566]. En holländsk randomiserad multicenterstudie med 8 deltagande center visade påtagligt högre kostnader, fler komplikationer och ingen förbättrad livskvalitet eller patientnöjdhet bland de patienter som direktrekonstruerades med ADM jämfört med tvåstegsförfarande (expander till permanent implantat). Konklusionen blev att ADM bör användas med stor försiktighet [567], och patienterna registreras prospektivt och följas för att möjliggöra bra retrospektiva analyser [568]. En färskare svensk randomiserad multicenterstudie visar likaså en högre komplikationsfrekvens i ADM-gruppen men ett jämförbart antal fall med protesförlust [566]. Studien visade vidare att rekonstruktion med ADM generellt inte ger en högre hälsorelaterad livskvalitet jämfört med rekonstruktion utan ADM, men ger ett bättre patientrapporterat kosmetiskt utfall liksom mindre svårigheter att hitta en välsittande bh [569].

Vävnadsmatrixen eller nätet sys in som en förlängning av bröstmuskeln, vilket skapar ett större utrymme för implantatet och därmed potentiellt bättre förutsättningar 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. De första data från en randomiserad studie i Göteborg indikerar en lägre risk för allvarliga komplikationer vid användande av syntestiska nät [570].

Vid ptotiska bröst och samtidigt planerad reduktion av bröstet kan i stället för ADM och nät en denuderad dermislambå, så kallad dermal sling, användas för att täcka den nedre delen av implantatet.

Prepektoral placering av implantat med nättäckning används alltmer internationellt. Metoden bör användas med stor försiktighet och endast inom ramen för studier eftersom de onkologiska aspekterna, exempelvis möjligheten att upptäcka återfall, inte är studerade.

13.8.2.3 Rekonstruktion med stjälkade lambåer med eller utan implantat

Rekonstruktion med stjälkad lambå med eller utan implantat används i första hand vid senrekonstruktioner på strålbehandlade patienter eller patienter som har vävnadsbrist efter mastektomi. Metoderna kan även vara ett alternativ för vävnadstäckning vid excision av utbredda lokala återfall.

Teknikerna nedan kan användas för att rekonstruera hela bröstet eller delar av bröstet (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 [571].
- TDAP-lambå (thoracodorsal artery perforator-lambå) eller LICAP-lambå (lateral intercostal artery perforator-lambå) är exempel på lambåer från ryggen/flanken som baseras på ett litet perforantkärl och roteras in i bröstdefekten med intakt cirkulation.
- Latissimus dorsi-lambå (LD-lambå) är en så kallad stjälkad muskulokutan lambå med vävnad från ryggen inkluderande muskel med eller utan hud och fett. Kan användas som en minilambå vid partiella mastektomier men även för total autolog rekonstruktion om mycket subkutan fettvävnad tas med i lambån, en så kallad extended LD-lambå [572, 573]. Kan kombineras med samtidig implantatinläggning för volymökning [574, 575].
- Bukadvancement-lambå är rekrytering av vävnad från buken genom friläggning och mobilisering och ommodulering.

13.8.2.4 Rekonstruktion med fri lambå

Rekonstruktion med autolog vävnad är ett särskilt bra alternativ om patienten tidigare fått strålbehandling, eftersom nedsatt elasticitet i vävnaden gör eventuell expansion svår och risken för kapselkontraktur är högre vid implantat/expanderrekonstruktion hos strålade patienter. Sammantaget ökar detta risken för ett mindre gott estetiskt resultat samt 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 för direktrekonstruktion framför allt vid profylaktisk mastektomi, mastektomi hos lågriskpatienter (exempelvis vid utbredd DCIS) med låg risk för postoperativ strålning. Det vanligaste tagstället för fri lambå vid bröstrekonstruktion är buken (se nedan).

DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforator-lambå) [576, 577] är exempel på fri lambå liksom SIEA (superficial inferior epigastric artery) [578], GAP (gluteal artery perforator) [578] och TMG (transverse musculocutaneous gracilis) [579]. Fria lambåer är avancerad kirurgi som kräver mikrokirurgisk kompetens. Förr användes TRAM-lambåer med vävnad från rectusmuskulaturen, men tekniken används i princip inte i dag på grund av risk för bukväggsproblem.

Lambåkirurgi ger patienten nya ärr på tagstället men ett följsamt bröst med en naturlig form som åldras i samklang med patienten. Vävnad kan tas från buken eller från andra delar på kroppen där individuella förutsättningar är vägledande vid val av tagställe såsom tidigare kirurgi i området, tillgång till lokal vävnad, önskan om ärr m.m. Övervikt och rökning är riskfaktorer för sårläkningsproblem inom all kirurgi och så även rekonstruktiv bröstkirurgi. Den postoperativa vårdtiden vid bröstrekonstruktioner med fri lambå har minskat de senaste åren och är på de flesta håll i Sverige 4–5 dagar.

13.8.2.5 Rekonstruktion av bröstvårta

Vårt- och vårtgårdsbevarande mastektomi utförs framför allt i samband med profylaktisk mastektomi och samtidig rekonstruktion, där kvinnan själv avgör om hon vill spara vårtan och vårtgården med beaktande av den lilla ökade risken för cancer det innebär. Även i samband med bröstcancer blir bröstvårtebevarande mastektomi allt vanligare. En generell rekommendation är då att tumören ska vara belägen ett par centimeter från bröstvårtan och att all vävnad under vårtgårdskomplexet ska avlägsnas [580]. Det finns en mängd studier som konkluderar att metoden är säker om man väljer sina patienter omsorgsfullt, men några samstämmiga kriterier är inte framtagna. Det saknas randomiserade studier, och studien med högst vetenskaplig kvalitet är en svensk retrospektivt matchad kohortstudie [581]. Vårt- och vårtgårdsbevarande mastektomi vid bröstcancer bör alltid diskuteras vid en preoperativ multidisciplinär konferens.

När bröstvårtan eller vårtgården inte har kunnat sparas görs bröstvårterekonstruktion som ett ingrepp i lokalanestesi. Vanligtvis rekonstrueras bröstvårtan med lokala hudlambåer som formas till en vårta. Alternativt kan en del av den kontralaterala bröstvårtan tas och transplanteras till det rekonstruerade bröstet (så kallad nipple sharing). Vårtgården kan återskapas med ett fullhudstransplantat från ljumsken eller med en tatuering. Bröstvårterekonstruktionen sker ofta samtidigt som eventuell korrektionskirurgi/symmetriserande kirurgi.

13.8.2.6 Fettransplantation

Transplantation av kroppseget fett kan användas för att förbättra utseendet och/eller vävnadsegenskaperna efter bröstcancerkirurgi. Fettransplantation kan förbättra vävnadskvaliteten i strålbehandlad vävnad, vilken då blir tjockare, mer elastisk, mindre stram och mer tålig [582]. En

ny svensk studie visar att fettransplantation påverkar den strålinducerade fibrosen genom ett förändrat genuttryck [583]. Metoden används också för att korrigera ojämnheter och volymskillnader och kan behöva upprepas för att ge önskat resultat [584]. Att återskapa ett helt bröst med fettransplantation är möjligt men mycket komplicerat och kräver specialutrustning och upprepade operationer [585]. Fettransplantation efter mastektomi anses säkert, medan studier kring fettransplantation in i kvarvarande körtelvävnad efter bröstbevarande kirurgi visat motsägelsefulla resultat [586-593]. Det bör ha gått minst 2 år efter sektorresektionen innan fettransplantation utförs, och det ska finnas en mammografi preoperativt som inte är äldre än 3 månader. Randomiserade studier och långtidsuppföljning saknas, men studier pågår internationellt [594-598]. Vad avser stamcellsförstärkta fettransplantationer till bröstdefekter så visar in vitro-studier på en potentiellt ökad risk för återfall, varför den sortens fettransplantation endast bör utföras inom ramen för studier [599].

Fettransplantationer efter bröstbevarande kirurgi bör inte utföras på kvinnor med *BRCA*-mutation eller annan klart ökad risk för bröstcancer. Övriga fall med ökad risk bör diskuteras på en multidisciplinär konferens [598].

13.8.2.7 Fördelar och nackdelar med olika rekonstruktionsmetoder

Hos tidigare strålbehandlade patienter bör direktrekonstruktion med enbart implantat utföras med försiktighet, eftersom risken för infektion och kapselkontraktur har rapporterats vara hög och implantatförlust sker i drygt en fjärdedel av fallen [600-602]. Oplanerad reoperation vid rekonstruktion med implantat var drygt 3 gångar vanligare hos strålbehandlade patienter, men ses inte vid autolog rekonstruktion hos strålbehandlade patienter [603]. Hos patienter med postoperativ strålbehandling efter primärrekonstruktion med implantat ses en ökad risk för kapselkontraktur och rekonstruktionsförlust. Planerad strålbehandling innebär inte att man måste avstå från direktrekonstruktion med implantat, men att patienten måste informeras noggrant om risken för komplikationer. Kapselkontraktur kan ge ett försämrat kosmetiskt resultat och smärta och fordra reoperation med kapselklyvning. I sämsta fall måste implantatet tas bort [550, 602, 604-610]. I en 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 [554, 611]. Liknande resultat visades i en svensk multicenterstudie där mer än 700 kvinnor som genomgått direktrekonstruktion med implantat studerades. Förlust av implantatet efter 5 år sågs hos 10,4 % av icke-strålade, hos 28,2 % efter tidigare strålning och hos 25,2 % av de som fått strålbehandling postoperativt. Minst en oplanerad reoperation skedde hos 44 % av de icke-strålade och hos 66 respektive 59 % av de med tidigare eller postoperativ strålbehandling [600]. Majoriteten av patienter med strålbehandling efter direktrekonstruktion med implantat är nöjda med sitt val av rekonstruktionsmetod [600, 611].

Vid direktrekonstruktion med implantat är risken för postoperativa komplikationer något högre än vid senrekonstruktion [612]. Direktrekonstruktion har inte visats fördröja starten av onkologisk efterbehandling på gruppnivå, men kan teoretiskt ha betydelse för den individuella patienten vilket bör informeras om preoperativt [553, 613-616]. Konvertering till rekonstruktion med egen vävnad kan ske i ett senare skede antingen som ett planerat förlopp vid så kallad immediate-delayed autologrekonstruktion eller till följd av komplikationer efter implantatrekonstruktion. Direktrekonstruktion med implantat har inte visat sig ge högre risk för återfall eller bröstcancerdöd [553, 617]. Risken för bröstimplantat-associerat lymfom (BIA-ALCL, se avsnitt 13.8.2.10) är mycket låg, men patienterna bör informeras om att en plötslig svullnad av ett bröst med implantat behöver utredas.

Vid direktrekonstruktion med egen vävnad kan postoperativ strålbehandling också ge en ökad risk för fettnekros, fibros och lambåkontraktur. Detta kan orsaka deformering och asymmetri [606, 617-619]. Metoden för direktrekonstruktion måste anpassas till planerad eller tänkbar onkologisk behandling [620]. Patientnöjdheten vid direktrekonstruktion med lambå anses hög. Komplikationsfrekvensen är 20–40 % med försenad sårläkning som den vanligaste komplikationen. Oplanerad akut reoperation under vårdtiden sker i omkring 10 % av fallen, och lambåförlusten rapporteras på de flesta centrum vara 1–3 % [621, 622].

Långtidsresultat efter implantatkirurgi visar en successivt försämrad symmetri över tiden [604]. Kvaliteten på själva implantaten förbättras dock hela tiden, till såväl form som ytskikt, varför tidigare långtidsresultat är svårvärderade. Egen vävnad ger en mer bestående symmetri eftersom form och volym då bättre följer kvinnans åldrande och eventuella viktförändring [604, 623, 624]. I en nyligen publicerad studie från USA redovisades bättre patientnöjdhet 1 år efter direktrekonstruktion med egen vävnad jämfört med implantat [625]. Även en svensk studie [626] visar högre patientnöjdhet mätt med validerade enkäter hos patienter som senrekonstruerats med DIEP-lambå än de som fått andra sorters senrekonstruktioner (latissimus dorsi, lokal lambå eller expander respektive permanenta implantat), detta trots fler komplikationer bland DIEP-patienterna [626].

I en retrospektiv matchad studie där rekonstruktion med implantat och egen vävnad jämfördes avseende kostnader var totalkostnaden jämförbar. På kort sikt kostade en stor lambåoperation mer, men implantatkirurgin var behäftad med högre kostnader för sekundära operationer [627].

13.8.2.8 Fördelar och nackdelar med direkt- respektive senrekonstruktion

Alla kvinnor som genomgår mastektomi ska informeras om möjligheten till rekonstruktion (se avsnitt 13.1). Beslut om direktrekonstruktion bör alltid förankras på en multidisciplinär konferens. Det finns en god evidens för att direktrekonstruktion med hudsparande teknik är onkologiskt säkert och kosmetiskt värdefullt. Om patienten inte ska få strålbehandling och andra kontraindikationer saknas, kan direktrekonstruktion med samtliga rekonstruktionsmetoder nämnda ovan utföras. Generellt gäller att operationen bör ske på bröstcentrum 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 bröstrekonstruktioner ske i samarbete mellan bröst- och plastikkirurg.

Kontraindikationer för rekonstruktion är lokalt avancerad sjukdom, psykisk instabilitet eller oförmåga att förstå vad ingreppet med risker och komplikationer innebär. Relativa kontraindikationer är fetma (BMI mer än 30), rökning och annan samsjuklighet där vissa läkemedel kan påverka sårläkning eller där risker ses 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. Pågående enkätstudier sker som utvärderar resultatet 5, 10 och 15 år efter bröstcancerdiagnos (SweBRO).

Senrekonstruktion efter mastektomi där ingen strålning givits kan utföras när det är medicinskt rimligt och när patienten är mogen. Har patienten strålats bör man dock avvakta minst 12 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 förlupit [628]. Det har sagts innebära 2 år för implantatkirurgi och 3 år för

lambåkirurgi, men denna policy ifrågasätts mer och mer eftersom vetenskapligt underlag för dessa rekommendationer saknas [557, 558].

Att randomisera patienter till olika rekonstruktionsmetoder och olika tidpunkter för rekonstruktionen är svårt. Det pågår studier i Malmö där randomisering mellan expanderrekonstruktion och DIEP-lambå utförs [629].

13.8.2.9 Profylaktisk mastektomi vid ärftlig bröstcancer

Vissa kvinnor med ärftligt betingad hög risk att utveckla bröstcancer, exempelvis kvinnor med en konstaterad mutation i *BRCA1*- eller *BRCA2*-generna eller kvinnor där utredning visat en sannolik autosomalt dominant nedärvning av bröstcancerrisk utan konstaterad mutation, väljer efter onkogenetisk konsultation att utföra bilateral profylaktisk mastektomi och då ofta med direktrekonstruktion. En bilateral profylaktisk mastektomi beräknas minska risken att insjukna i bröstcancer med minst 90 % (se kapitel 10 Ärftlig bröstcancer). Även här är det mycket viktigt att informera om de olika rekonstruktionsmetoderna som finns. Många kvinnor väljer att spara vårtgårdskomplexet. Det är då viktigt att vara radikal vid körtelexcisionen och avlägsna all vävnad under vårtgårdskomplexet. Profylaktiska mastektomier på ärftlig indikation bör endast göras efter utredning på en onkogenetisk enhet och då på enheter med god erfarenhet av alla typer av rekonstruktioner. Ett nationellt register för patienter opererade med profylaktisk riskreducerande mastektomi är under uppbyggnad. Avseende indikationer för bilateral mastektomi hänvisas till kapitel 10 Ärftlig bröstcancer.

13.8.2.10 Anaplastiskt storcellslymfom relaterat till bröstimplantat

År 2011 fann man en relation mellan bröstimplantat och en ovanlig form av T-cellslymfom. År 2016 bestämde man sig för att benämna denna specifika cancerform för Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma, BIA-ALCL. I dag finns cirka 650 fall rapporterade i världen, varav samtliga är associerade till texturerade implantat som lagts för antingen bröstrekonstruktion eller ren bröstförstoring. Med tanke på den stora mängden kvinnor med bröstimplantat är det en mycket ovanlig diagnos. Livstidsincidensen varierar i olika epidemiologiska studier mellan 1 per 1 000 och 1 per 30 000 [630, 631]. Nationella rekommendationer kring handläggning av BIA-ALCL finns på Svensk Plastikkirurgisk Förenings hemsida (www.spkf.se).

BIA-ALCL kan vara dödlig utan behandling. Eftersom prognosen däremot är mycket god vid adekvat behandling är rätt diagnos i tid av stor vikt. Samtliga patienter som får bröstimplantat måste informeras att söka läkare vid nytillkommen svullnad av bröstet som uppstår 1 år eller mer efter implantatinläggning. Mediantiden efter implantatinläggning till BIA-ALCL-diagnos är 8 år. Patienten bör utredas med ultraljud och vid serom runt implantatet ska punktion utföras och seromvätskan skickas för cytologi samt analys av markören CD30. Viktigt är att den specifika frågeställningen ”BIA-ALCL” framgår i remissen och att en tillräckligt stor mängd vätska skickas [632, 633].

BIA-ALCL kan också debutera som en knöl i bröstet eller axillen.

Efter diagnos innefattar behandlingen kirurgi med avlägsnande av implantat samt hela kapseln. Vid säkerställd diagnos och bilaterala implantat ska ingreppet utföras på båda sidorna. Materialet ska skickas för samma analys som ovan [634]. Diagnosen ska rapporteras till cancerregistret samt till Svenska bröstimplantatregistret (BRIMP).

I världen har 16 dödsfall i BIA-ALCL rapporterats, varav ett i Sverige.

13.9 Lymfödembehandling – kirurgiska metoder

Rekommendationer

- Vid lymfödem i samband med bröstcancer bör patienten få noggrann information och tidig kompressionsbehandling.
- Vid etablerat fettomvandlat lymfödem är fettsugning en väletablerad metod med goda resultat. Det saknas bra studier om mikrokirurgisk behandling vid lymfödem. Mikrokirurgisk lymfödembehandling bör därför endast ske inom ramen för studier.

Centralt för lymfödembehandling är prevention, tidig detektion, kompressionsbehandling och viktkontroll. Vid lymfödem bör alla patienter erbjudas lymfterapi. Ett eventuellt behov av kirurgisk intervention ska bedömas multidisciplinärt och av plastikkirurg med särskild kompetens rörande lymfödem. Patienter med kvarvarande armvolymökning och fettomvandlat lymfödem trots optimal kompressionsbehandling kan vara aktuella för fettsugning. Denna behandling har visat mycket goda långtidsresultat men det krävs livslång kompressionsbehandling för att bibehålla volymminskningen [635, 636].

Internationellt är mikrokirurgisk behandling av lymfödem i form av lymfkörteltransferering eller lymfatiko-venösa anastomoser (LVA) ett växande fält. Dessa tekniker avser att påverka funktionen av lymfsystemet och därmed minska vätskekomponenten i lymfödemet. De har därmed ingen effekt på den fettomvandlade eller fibrotiska lymfödemkomponenten. Mikrokirurgisk behandling fordrar därmed att ödemet inte stått allt för länge så att ödemet fibrosomvandlats. Ödem som funnits flera år är således troligen inte lämpade för mikrokirurgisk behandling. Målet med behandlingen är att avsluta eller reducera kompressionsbehandlingen, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Det är dock ont om studier som systematiskt utvärderat effekten av mikrokirurgisk behandling vid lymfödem eller där man kan särskilja de olika behandlingsdelarnas resultat. Prospektiva studier från Holland och England redovisar förbättrad livskvalitet respektive minskad armvolym vid LVA-kirurgi [637, 638] samt vid lymfkörteltransferering [639]. Mikrokirurgisk lymfödembehandling ska därför endast ske inom ramen för studier. Studier pågår i Stockholm och Uppsala [639, 640] där två prospektiva randomiserade blindade studier för patienter med bröstcancerassocierat lymfödem är öppna för inklusion.

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, relativ risk 0,52, och minskar den bröstcancerspecifika dödligheten med en sjättedel, relativ risk 0,82 (++++) (A).
- 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 (++++) (A).
- Vid bröstcancer med metastas till axillära lymfkörtlar ger lokoregional strålbehandling som innefattar parasternala lymfkörtlar en minskad risk för återfall med 2–5 % och för död 1–3 % i absoluta tal jämfört med endast lokal strålbehandling med en relativ riskminskning för sjukdomsfri överlevnad 0,86 och för överlevnad 0,90 (++++) (A/B).
- Regional strålbehandling ger en lägre risk för lymfödem i armen än axillutrymning på nivå 1–2,5 % mot 13 % (+++) (B).
- 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 % (+++) (B).
- 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 hjärt-kärlsjukdom (++) (A).
- Hypofraktionerad strålbehandling (behandlingstid cirka 3 veckor) har i upprepade randomiserade studier visat likvärdig effekt och ingen påvisad biverkningsökning (om något en lägre frekvens) jämfört med konventionell fraktionering (behandlingstid 5 veckor), varför det förstnämnda alternativet rekommenderas (++++) (A).
- Hypofraktionerad strålbehandling mot bröstet eller bröstkorgen med 5,2/26 Gy har inte visat sig vara sämre än 2,67/40 Gy avseende lokalt återfall eller biverkningar i en randomiserad studie med medianuppföljning på 5 år (+++).
- Hypofraktionerad strålbehandling mot bröstet eller bröstkorgen med 5,2/26 Gy är ett alternativ till standard strålbehandling för patienter > 50 år med invasiv cancer eller DCIS (B). Det hypofraktioneringsschemat ska inte användas hos yngre patienter eller vid regional lymfkörtelbestrålning i avvaktan på mer randomiserade data.
- Andningsstyrd behandling ger ett signifikant minskat dosbidrag till hjärta och lungor (++++) (B). Om medelhjärtdosen utan gating ligger på 7–8 Gy (en dos som ofta uppnås vid vänstersidig lokoregional behandling inkl. parasternalområdet) eller på cirka 4 Gy samtidigt som patienten har riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och lungsjukdom, bedöms gating vara av kliniskt värde (++).

- Hos patienter med rökanamnes är nytta-riskanalyser extra viktigt, speciellt noteras riskökningen för lungcancer efter strålbehandling (+++) (A).
- Strålbehandling bör starta så fort som möjligt efter kirurgin, dock tidigast 3 veckor postoperativt på grund av sårläkning. Varje månads fördröjning leder till en relativ riskökning för lokalt återfall på 8 %, absolut riskökning cirka 0,04–0,3 % per år i 10 år (+++) (B). 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 typ och in situ-typ (++++) (A).
- 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.

14.1 Bakgrund

Postoperativ strålbehandling minskar risken för lokala återfall och ökar den bröstcancerspecifika överlevnaden efter både 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 [641].

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 återfall och fjärråterfall) och signifikant förbättrad total överlevnad [346]. Analyser med motsvarande resultat efter mastektomi publicerades 2014 [642].

Metaanalyserna från 2011 och 2014 visar att den absoluta minskningen av lokoregionala återfall, fjärråterfall och bröstcancerdödlighet är beroende av hur stor grundrisken är för återfall, vilken i sin tur beror av tumörstorlek, tumörtyp, lymfkörtelstatus, patientens ålder och operationstyp (bröstbevarande kirurgi eller mastektomi) [346, 642].

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 % [641]. Skillnaden på 1 procentenhet tillskrivs en ökad risk för kardiovaskulär dödlighet men även en låg men signifikant ökad risk för lungcancer [641].

I den systematiska översikten från EBCTCG [643] 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 inte får strålbehandling. 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 % [643]. Lungcancer är den vanligaste sekundära cancern efter bröstcancer med en relativ risk på 1,4 efter 5 år och 1,7 efter 15 år [644]. Dock ser risknivåerna för rökare dramatiskt annorlunda ut. I den senaste översikten från EBCTCG [643] 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 [643]. Motsvarande

riskökning för en icke-rökande kvinna är 0,3 %, 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 indikationsmässigt men givetvis också ur strålbehandlingsteknisk synvinkel. Stråldoserna till hjärta och 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. En annan lösning, framför allt hos individer med bröstcancer av lågrisktyp men hög risk för hjärt- och lungsjukdom, är att helt avstå eller 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 ett stort antal hälsoproblem (++++).

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 i förekommande fall debuterar dessa vanligen inom 1–3 månader efter avslutad strålbehandling [645]. Långtidseffekter på lungfunktionen finns beskrivna i studier av patienter som fått lokoregional strålbehandling [646, 647]. 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 [648]. En randomiserad studie har dock visat att strålbehandling ger mindre risk för lymfödem än axillutrymning, ökad armomkrets > 10 % vid 5 år, 5 % jämfört med 13 % [444]. 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 % [649]. Vid fraktioneringsdoser 2–2,67 Gy är dock allvarliga neurologiska symtom mycket sällsynta [650]. Risken är större vid höga doser per fraktion (> 4 Gy/fr), hypofraktionering [651, 652]. Spontana revbensfrakturer inom strålbehandlat område är ytterligare en sällsynt komplikation [650].

14.2 Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer

14.2.1 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 antingen postoperativ strålbehandling mot kvarvarande bröstparenkym eller ingen postoperativ strålbehandling [346]. Efter 10 års uppföljning fann man hos 7 287 patienter med friska lymfkörtlar (N-) 23 % lokala återfall som första händelse utan strålbehandling jämfört med 7 % med strålbehandling. Frekvensen av alla typer av återfall sammanräknat (lokala återfall 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+-patienter 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 vart 4:e återfall som strålbehandling förhindrat vid 10 år (++++).

14.2.2 Möjligheter att avstå från strålbehandling mot bröstet vid lågrisktumör

I EBCTCG:s metaanalys från 2011 av patienter med friska lymfkörtlar är högre ålder, låg tumörgrad, ER-positivitet, TAM samt mer omfattande bröstbevarande kirurgi (till exempel ger sektorresektion lägre risk än lumpektomi) gynnsamma faktorer [204]. Med hjälp av dessa faktorer konstruerade författarna tre grupper: en högriskgrupp med ≥ 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 diagnostiserad tumör hade betydelse [653].

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 4 700 kvinnor som genomgick bröstbevarande kirurgi 1981–1990 [654]. 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 postoperativ medicinsk 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 [655-657]. I samtliga dessa studier randomiserades kvinnor som genomgått radikal bröstbevarande kirurgi mellan antingen endokrin behandling enbart, eller 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 % [655-657]. En av studierna (n = 636) har rapporterat 10 års uppföljning och resultaten låg då på 9 % jämfört med 2 % [658], medan en italiensk studie (n = 749) som rapporterat 9 års uppföljning visade 4,4 % lokala återfall med enbart kirurgi och 3,4 % bland de som dessutom fått strålbehandling [659].

För att kunna fastställa en subgrupp med tillräckligt låg risk för lokala återfall under svenska förhållanden, startades en prospektiv kohortstudie av utelämnad strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi 2006. Totalt 603 kvinnor ≥ 65 år med radikalt opererad tumör ≤ 20 mm, G I–II, icke-lobulär histologi, ER-positivitet, avsaknad av utbredd DCIS och som fick endokrin postoperativ behandling inkluderades. Studien publicerades under 2018 [660]. Resultaten är uppmuntrande med 1,2 % (95 % KI 0,6–2,5 %) 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. Ovanstående förutsättningar gäller med endokrin behandling, eftersom en långtidsuppföljning av den randomiserade SweBCG-RT, där majoriteten var utan endokrin behandling, visade hög risk för återfall, 25 % vid 15 år, i en lågriskgrupp, > 65 år, ER+, < 2 cm, utan strålbehandling [661].

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 postoperativ endokrin behandling efter bröstbevarande kirurgi leder inte till ökad dödlighet (++++). För en risknivå motsvarande den svenska kohortstudien är det vetenskapliga underlaget begränsat (++). Läs även kapitel 17, Bröstcancerbehandling av äldre.

14.2.3 Boostdos mot operationsområdet som tillägg till strålbehandling efter partiell mastektomi

Tre randomiserade studier har undersökt värdet av extern fraktionerad boost 10–16 Gy mot tumörområdet som tillägg efter strålbehandling vid partiell mastektomi [662-664]. 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 boostgruppen 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, och någon överlevnadsskillnad kunde inte påvisas trots 20 års uppföljning [662]. 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 till ≤ 50 år var 6 % färre lokala återfall med boost [662]. Cochrane publicerade år 2017 en genomgång av boosttillägg som bekräftar minskningen av återfall [665]. I START B användes 10 Gy/5 fr boost till patienter till och med 50 år, men även vissa äldre (boostinformation enligt korrespondens med John Yarnold), varför det är rimligt att ge boost till och med 50 år vid användandet av START B. Eftersom den absoluta riskreduktionen är mindre hos kvinnor 41 till ≤ 50 år, än ≤ 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 (++++). Man kan välja att ge en motsvarande boostdos med hypofraktionering eller simultant integrerad boost (SIB), se ”riktlinjer för volymer och teknik vid strålbehandling av bröstcancer” på SweBCG:s hemsida (https://www.swebcg.se/). Angående den kirurgiska definitionen av tumörbädden bör det vara 5 clips positionerade dorsalt, medialt, lateralt, kraniellt och kaudalt. Det är viktigt med kommunikation och förståelse disciplinerna emellan, särskilt vid onkoplastiska ingrepp, för att uppnå bra behandlingsresultat [666].

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 antal fraktioner och att dosen per fraktion är > 2 Gy. En metaanalys inkluderade 9 studier med totalt 8 228 patienter [667] där man jämförde konventionell fraktionering med eller utan boost och hypofraktionering, 28,5–42,5 Gy givet med 5–16 fraktioner. De fyra största studierna [650, 668, 669] omfattade 7 095 patienter med en uppföljningstid på 9,3–12 år. Man kunde inte påvisa några skillnader i lokala återfall (++++), bröstcancerspecifik överlevnad (++++), total överlevnad (++++), sen fibros (++++) eller kosmetiskt utfall (++++). I START B (2,67/40 vs 2/50 Gy) var lokoregionala återfall 4,3 % vid 40 Gy vs 5,5 % vid 50 Gy (HR 0,77, 95 % KI 0,51–1,16, p = 0,21), dvs. en trend till färre återfall i gruppen som fick hypofraktionering. När det gäller senbiverkningarna telangektasier, bröstödem samt bröstsammandragning var dessa signifikant lägre vid 40 Gy. I de fyra största studierna [650, 670, 671] ingick en relativt stor andel patienter under 50 år (1 694/7 095), varför denna fraktionering bedöms vara säker även för yngre patienter (++++).

Vid postoperativ hypofraktionerad strålbehandling mot kvarvarande bröst rekommenderas 40 Gy/15 fraktioner enligt START B [650]. Ett likvärdigt alternativ är fraktionering enligt Whelan: 42,5 Gy/16 fraktioner [667].

14.2.4.1 Fast Forward

Fast Forward [672-674] är den senaste publikationen från den engelska studiegruppen som genomfört randomiserade fraktioneringsstudier vid bröstcancer sedan 1980-talet, bl.a. RMH-pilot, START A och B. Fast Forward är en tre-armad randomiserad fas 3-studie som inkluderade patienter efter bröstbevarande kirurgi eller mastektomi p.g.a. bröstcancer (pT1–3, pN0–1) och jämför följande tre postoperativa fraktioneringsscheman: 2,67/40 Gy på tre veckor, 5,4/27 Gy på en vecka och 5,2/26 Gy på en vecka. Primär endpoint var ipsilateralt återfall och sekundära endpoint bl.a. senbiverkningar, lokoregionala återfall och överlevnad. Under år 2011–14 inkluderades 4 096 patienter, drygt 1 360 patienter per arm. Med en medianuppföljning av 71,5 månader fann man att 5,4/27 Gy och 5,2/26 Gy var non-inferior mot 2,67/40 Gy avseende ipsilaterala återfall. Man fann 31 st. vid 2,67/40 Gy, 27 st. vid 5,4/27 Gy och 21 st. vid 5,2/26 Gy, vilket ger följande HR mot 2,67/40 Gy; 0,86 (0,51–1,44) för 5,4/27 Gy och 0,67 (0,38–1,16) för 5,2/26 Gy. Kumulativ incidens vid 5 år för lokoregionala återfall 2,8 % vid 2,67/40 Gy, 2,3 % vid 5,4/27 Gy HR 0,8 (0,51–1,25) och 1,8 % vid 5,2/26 Gy HR 0,66 (0,41–1,06). Inte heller för distala återfall eller OS fanns någon signifikant skillnad. I supplementbilagor finns tabeller över återfall uppdelat på olika subgrupper; man ser ingen skillnad utifrån ålder, grad eller subtyp mellan randomiseringsarmarna. Vid 5 år finner man inga skillnader för kardiella biverkningar, dock är det alltför kort uppföljningstid. För normalvävnadsbedömning av bröst/thoraxvägg av läkare vid uppföljningstiden 1–5 år, finner man måttligt till mycket påverkan hos 10,6 % vid 2,67/40 Gy, 15,9 % vid 5,4/27 Gy OR 1,51 (1,32–1,83) och 12,2 % vid 5,2/26 Gy OR 1,12 (0,94–1,34). Patient- och fotografibedömning visade också högre normalvävnadspåverkan efter 5,4/27 Gy, men inte efter 5,2/26 Gy jämfört med 2,67/40 Gy.

Således ger 5-årsdata stöd för att 5,2/26 Gy inte är sämre än 2,67/40 Gy vid lokal postoperativ strålbehandling avseende återfall och biverkningar. Även om medianuppföljningen är relativt kort för att kunna bedöma överlevnad och sena biverkningar kan man använda sig av långtidsdata från START B-studien (40 vs 50 Gy), där man ser att skillnaderna mellan studiearmarna avseende återfall och biverkningar är relativt konstanta mellan år 5 och 10 för att eventuellt förutsäga förväntade resultat vid längre uppföljning.

Nationella vårdprogramgruppen hade möte 2020-12-09 med Dr Carolyn Taylor och David Dodwell, Oxford, UK och diskuterade tillgängliga data. Därefter togs beslut att 5,2/26 Gy ska vara ett alternativ vid postoperativ lokal behandling (inte regional) till 2,67/40 Gy när boost inte ska ges, dvs. fr.o.m. 51 års ålder. Gäller vid invasiv cancer och DCIS. Gäller volymerna helbröst-, thoraxvägg- och partiell bestrålning, men inte vid regional lymfkörtelbestrålning där data saknas (+++). Rekommendationerna är baserade på att det är en stor randomiserad fas 3-studie, dock enbart en studie med begränsad uppföljning.

14.2.5 Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi

Detta avsnitt (14.2.5) kommer att uppdateras vid nästa revision. Vi hänvisar tills vidare till uppdateringen av text kring studierna Import-Low och Fast Forward.

Majoriteten av återfallen efter partiell mastektomi är lokaliserade i eller intill det ursprungliga operationsområdet. 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). 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 [675] eller elektroner [676] i form av en engångsdos i samband med bröstoperationen på operationssalen eller några veckor efter operationen.

Resultaten med APBI jämfört med HBI sammanfattas i en systematisk översikt [667]. Artikeln omfattar 6 randomiserade studier med tillsammans 6 820 patienter när det gäller de viktigaste effektparametrarna. Riskkvoten för ipsilaterala lokala återfall vid 5 år var 1,6 (95 % KI 1,1–2,4), medan risken för fjärrmetastasfri överlevnad (4 RCT), bröstcancerspecifik överlevnad samt total överlevnad vid 5 år inte skiljde sig åt mellan grupperna. Konklusionen är att APBI tycks ge en måttligt ökad risk för lokala återfall där evidensen bedöms vara av låg grad (++) liksom underlaget för att sjukdomsspecifik 5-årsöverlevnad inte skiljer sig mellan metoderna (++). Den totala dödligheten bedömdes däremot som likvärdig med hög grad av evidens (++++). Det kosmetiska resultatet bedömdes som sämre med APBI jämfört med HBI [667]. På SABCS 2018 redovisades resultat från två stora APBI-studier, dels Rapid, dels NSABP B-39/RTOG 0413 (Vicini FA). Vi avvaktar publikation för vidare ställningstagande till APBI.

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 [675, 677]. I TARGIT-studien gavs APBI i direkt anslutning till bröstoperationen eller efter ett antal veckor när slutgiltigt PAD-svar förelåg. För gruppen som randomiserades före operationen (n = 2 298) 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) [676].

Mot bakgrund av resultaten från TARGIT och ELIOT kan inte APBI rekommenderas som rutinmässigt alternativ till helbröst-strålbehandling. Synen på hur APBI kan implementeras varierar dock mellan olika länder och centrum. Till exempel har ESTRO publicerat lågriskkriterier för behandling med APBI [678] 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 intraduktal 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.

14.2.6 Partiell strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi

Engelska Import_Low [679] är en randomiserad fas 3-studie, kvinnor > 50 år, invasiv duktal, cirka < 3 cm, grad 1–3, pN0–1, marginal ≥ 2 mm, ej lobulär cancer, unifokal. 2 018 patienter randomiserades till tre armar med olika volymer och doser:

- standardarm: hela bröstet 2,67/40 Gy
- reducerad arm: hela bröstet 2,4/36 Gy och tumörbädd 2,67/40 Gy
- partiell arm: enbart tumörbädd 2,67/40 Gy.

Ingen skillnad fanns mellan grupperna vid 5 år vad gäller lokala, regionala och distala återfall, bröstcancerhändelser samt totalöverlevnad. PBI ger mindre normalvävnadsbiverkningar relaterat till den mindre strålvolymen.

ESTRO publicerade ett konsensusdokument år 2022. Utifrån detta kan man erbjuda extern PBI till kvinnor ≥ 50 år, luminal subtyp, ≤ 3 cm, ej lymfovaskulär invasion (LVI), ej invasiv lobulär

cancer, grad 1–2, låg och intermediär grad DCIS (strlk < 2,5 cm med marginal > 3 mm), unicentrisk/unifokal, > 2 mm marginal, N0, ej aktuell för cytostatikabehandling [680]. Gällande stråldos är det även rimligt att använda sig av Fast Forward 26 Gy/5 fr för denna grupp [672-674]. Angående tumörbädd och clips se avsnitt 14.2.3.

Läs även kapitel 17, Bröstcancerbehandling av äldre.

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 [642] visades att postoperativ strålbehandling av patienter utan metastas i lymfkörtlarna 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 (++++) [642].

När det gäller individer med pT > 50 mm och friska lymfkörtlar finns visst stöd för postoperativ strålbehandling. I två danska randomiserade studier [681, 682] finns resultat för pT3N0-tumörer som numeriskt tyder på en kliniskt värdefull riskminskning av lokala återfall [681, 682]. 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 ≥ 50 mm [683, 684]. Efter mastektomi vid pT3N0-tumör rekommenderas postoperativ strålbehandling mot bröstkorgsväggen (++). Hypofraktionerad behandling enligt START-studierna, 40 Gy/15 fr, samt Fast Forward 26 Gy/5 fr (FF om > 50 år) kan ges [650, 672-674] (++).

14.3.2 Lokoregional strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi/mastektomi vid tumörer med metastas i de axillära lymfkörtlarna

I EBCTCG:s metaanalys från 2011 rapporterades data från 10 801 kvinnor som genomgått bröstbevarande kirurgi. Av dessa var majoriteten pN0 och endast 1 050 var pN+. Bland kvinnor med positiva lymfkörtlar 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 [346]. Effekterna var väsentligen lika stora oavsett antalet metastatiska lymfkörtlar. Dock kan man överväga att avstå lokoregional strålbehandling efter mastektomi med axillutrymning för patienter med metastas i en lymfkörtel och gynnsam biologisk profil, som patienter med tumörer av histologisk grad 1 [642].

Vid SABCS 2018 presenterades EBCTCG:s senaste metaanalys av 13 500 kvinnor i 14 studier kring nyttan av regional strålbehandling efter axillutrymning [685]. Dessa prospektiva randomiserade data visar att nyare LRRT-studier (11 000 patienter med studiestart 1989 och framåt) har en bättre nytta-riskprofil. Den största nya studien från DBCG var inte randomiserad (prospektivt populationsbaserad kohortstudie, där man strålbehandlade parasternala lymfkörtlar,

IMN, vid högersidig bröstcancer men inte vänstersidig, vilket påverkar tolkningen av hjärttoxicitet; se avsnitt 14.3.2.1 om IMN). EBCTCG rapporterar ingen ökad icke-bröstcancerdödlighet, men uppföljningen är bara 10 år på de nya studierna, dock sågs problemen i de äldre studierna redan vid 5 år. Generellt ger modern regional strålbehandling både en signifikant reducerad bröstcancerdödlighet på 2,9 % vid 10 år och en total överlevnadsvinst på 2,8 % vid 10 år. Den största och enda signifikanta absolutvinsten för bröstcancerdödlighet, 7,9 % vid 10 år, ses i gruppen med fler än 3 lymfkörtelmetastaser. I grupperna pN1–3 samt pN0 ses en icke-signifikant 10-årig absolutvinst för bröstcancerdödlighet med 1,4 % respektive 1,3 %, vilket gör att regional strålbehandling utöver axillutrymning i dessa grupper framför allt rekommenderas vid pN4+. Vi vet från MA.20 (ingår i EBCTCG:s metaanalys) som randomiserar mellan lokala och lokoregionala strålvolymer att ökad volym ger en ökad andel av akuta pneumoniter (1,2 % vs 0,2 %) samt lymfödem (8,4 % vs 4,5 %) [686]. Studierna som ligger till grund för EBCTCG:s senaste metaanalys har inkluderat olika strålvolymer i standardarmen (exempelvis har lymfkörtelstationer ibland inkluderats i standardarmen). Därför kan det fortfarande finnas indikationer att ge lokoregional strålbehandling efter AD för undergrupper inom pN1–3-riskfaktorer, men vi avvaktar publikation innan rekommendationerna ändras. Vid pN1–3 rekommenderar exempelvis NICE.org.uk lymfkörtelbestrålning vid dåliga prognostiska faktorer, såsom grad 3 och T3.

Vid kliniskt N0 som enbart genomgår portvaktskörteln och har positiv portvaktskörtel men inte genomgår axillutrymning, rekommenderas lokoregional strålbehandling enligt Amaros [444]. Studien randomiserar mellan axillutrymning och regional strålbehandling vid positiv portvaktskörtel; vid strålbehandling enligt Amaros ingår axillnivå 1–3 samt mediala fossa supraclavicularis (FSCL). Amaros redovisade 10-årsdata vid SABCS 2018, och de finner ingen signifikant skillnad i återfall och sjukdomsfri överlevnad. Gruppen som fick regional strålbehandling fick signifikant mindre lymfödem i armen, 15 % vs 29 % vid 5 år. Ett liknande upplägg och resultat avseende återfall och sjukdomsfri och total överlevnad påvisades i Otoasor som har publicerat 8-årsdata [445]. Det vill säga om man avstår axillutrymning ska axill level 1 också inkluderas i strålvolymen av de regionala lymfkörtlarna. I ACOSOG Z0011, som enbart inkluderade 856 av 1 900 planerande, randomiserades till med eller utan axillutrymning vid positiv portvaktskörtel, enbart lokal strålbehandling enligt riktlinjerna, dock bestrålades axillen något mer hos 19 % av patienterna i båda grupperna. 10-årsdata visar ingen signifikant skillnad för återfall och sjukdomsfri och total överlevnad [443].

I de tre brittiska hypostudierna [650, 671] fick 14,7 % (864/5 861) lokoregional strålbehandling. START Trialists' Group har publicerat en separat genomgång av denna grupp avseende arm- och skulderfunktionen med medianuppföljningstid på 10 år, och finner ingen signifikant skillnad mellan konventionell och hypofraktionerad strålbehandling varför START B-fraktioneringen 40 Gy/15 fraktioner bedöms vara säker även vid lokoregional behandling [660, 687, 688]. Detta är helt i linje med signifikant lägre biverkningar rapporterade i hypofraktioneringsarmen tidigare, se 14.2.4. På basen av nuvarande kunskap rekommenderas hypofraktionering som standardfraktionering, i enlighet med publicerade konsensusriktlinjer, ESTRO [680] och S:t Gallen [2].

14.3.2.1 Parasternala lymfkörtlar (IMN) som target vid lokoregional strålbehandling

Den viktigaste prediktorn för metastaser i parasternala lymfkörtlar (eng. intra mammary nodes = IMN) är förekomst av metastaser i axillära lymfkörtlar. Vid bröstcancer pN1 är frekvensen parasternal metastasering 16–65 % [689-691]. Även tumörstorlek och medialt tumörläge är riskfaktorer för förekomsten av parasternala metastaser [690]. Vid pN0 och medial

tumör anses dock risken ligga under 10 % [692]. De intercostalinterstitier där metastaseringen oftast finns är 1–3 [693]. Den överväldigande majoriteten av studier som visat överlevnadsvinst av lokoregional strålbehandling efter mastektomi har inkluderat parasternala lymfkörtlar i stråltarget [642].

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 centrum avstått från att inkludera IMN. Det har också varit det svenska vårdprogrammets rekommendation.

De allra senaste åren har dock kunskapsläget förändrats, bland annat genom en fransk studie [692], där alla kvinnor (n = 1 334) var mastektomerade, och randomiserades mellan strålbehandling av thoraxvägg och FSCL med eller utan IMN. 75 % 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. Det fanns en icke-signifikant numerisk skillnad i sjukdomsfri överlevnad med 53,2 % för de som strålbehandlats mot IMN och 49,9 % för de 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 [692].

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 FSCL [694]. 55 % hade pN-positiv tumör och 45 % var pN-negativa men med medialt belägen tumör. Bröstbevarande kirurgi var utförd i 76 % av fallen och 84 % hade fått postoperativ 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 hjärtdosen i dessa fall inte kunde kontrolleras [694].

En mer sentida studie är kanadensiska MA20 [686] som 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 postoperativ medicinsk behandling varav cirka 90 % hade fått cytostatika. Med en medianuppföljning på 9,5 år såg man en förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 5 procentenheter i gruppen som behandlats mot regionala lymfkörtlar 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 % KI 0,61–1,05) [686]. 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 [686]. De 3 nämnda studierna [686, 692, 694] finns sammanvägda i en metaanalys [695]. 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 [696]. Totalt 3 089 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 fick postoperativ medicinsk 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 total överlevnad 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 lymfkörtlar och lateral tumör sågs ingen effekt av strålbehandling mot IMN [696].

I en annan artikel beräknade man medelhjärtdosen utifrån dosplaneringsdata från DBCG-IMN-studien [697]. 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 i stället 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 Sarah Darby och medarbetare räknat fram [698] och kom på så sätt fram till att numbers needed to harm 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.

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 strålvolymen, 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

Sarah Darby och medarbetares fall-kontrollstudie [698], med 2 168 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 dubblerad för var och en av dessa [698]. Darbys 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 [699].

En systematisk översikt av studier med olika strålbehandlingsregimer där hjärtats medeldos hade rapporterats inkluderade 167 studier från 29 olika länder från åren 2003–2013 [700]. Medelhjärtdosen 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 [700]. Ännu lägre medeldos till hjärtat fick man med vänstersidiga regimer med patienten i ryggläge och andningsstyrd gating (n = 14), 1,3 Gy (95 % KI 0,4–2,5). Regimer som använt brakybehandling låg på 2,2 Gy, medan protonregimer (n = 6) låg lägst med 0,5 Gy i medelhjärtdos.

För de vänstersidiga regimer som inkluderade IMN låg medelhjärtdosen betydligt högre. Om tangentiella fält användes och ett separat fält gavs mot IMN blev medelhjärtdosen 9,4 Gy och om vida tangentiella fält användes något lägre med 7,6 Gy [700]. 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 [700]. Ytterligare publikationer som beskriver hjärt- och lungdosen med gating visar att man vid behandling av bröst/bröstkorgsvägg samt regionala lymfkörtlar inklusive parasternalområdet kan nå en medeldos till hjärtat på < 4 Gy [701, 702].

En modern 3D-dosplanerad regim som ger en medelhjärtdos 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 riskökning från 8 % till 13 % från 50 till 80 års ålder [643].

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 [681, 682]. 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 [703]. Den beräknade relativa risken för hjärtsjuklighet vid 12 år var numeriskt något lägre för den strålbehandlade gruppen, relativ risk 0,86 (95 % KI 0,57–1,29). Enligt Darby och medarbetare ska risken för strålinducerad hjärtsjuklighet bli synlig från och med 5 år efter given behandling [698]. Greger Nilsson har i sin avhandling visat att ischemisk hjärtsjukdom kan uppstå efter en lokal stråldos i LAD [704], och Anna-Karin Wennstig har visat ett samband mellan erhållen stråldos i LAD och risk för senare koronar intervention i aktuellt kranskärl [705]. Dock visade Darbys svensk-danska studie att medelhjärtdosen hade större betydelse för sen hjärttoxicitet än dosen i koronarkärlen [698]. Dessutom såg man en ökning av icke-bröstcancerrelaterad dödlighet efter strålbehandling med tangentiella fält efter bröstbevarande kirurgi på 0,1 % (5,4 % jämfört med 5,3 %) i en metaanalys från 2005 som inkluderade modernare studiermed längre uppföljning på 15 år (n = 7 311) [641]. 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 [706].

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 hjärt-kärlsjukdom 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 [700, 707]. Denna teknik bör användas vid lokoregional strålbehandling av vänstersidiga tumörer och i synnerhet om IMN inkluderas i target. Medelhjärtdosen 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 får endokrin behandling. Vid bröstcancer med friska lymfkörtlar och strålbehandling av kvarvarande bröst och riskfaktorer för hjärt- eller lungsjukdom kan givetvis targetområdet minskas ner så att belastningen på hjärta och 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 lymfkörtlar i axill, fossa infra- och supraclavicularis samt mot parasternalområdet interstitium 1–3 till de flesta patienter till en medelhjärtdos 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- eller 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 % [708]. Den absoluta riskminskningen var 10 % för in situ-återfall och 2 % för invasiva återfall [708].

Kardiovaskulära komplikationer till strålbehandling av DCIS finns beskrivna i en registerstudie från Holland [706] med 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 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 hjärt-kärlsjukdomar med en SMR på 0,77 (95 % KI 0,67–0,89) medan total dödlighet inte skiljde sig mellan fall och kontroller [706]. Närmast identiska resultat visas i en färsk studie på en svensk DCIS-population ur BcBase av Lotta Wadsten [688]. Dessa två studier illustrerar att kvinnor med screeningupptäckt bröstcancer är hjärtfriskare vid baseline än sina medsystrar utan bröstcancer, och att selektion till strålbehandling ytterligare anrikar en hjärtfrisk population.

År 2010 publicerades en metaanalys av 4 randomiserade studier av strålbehandling vid DCIS [525]. 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 grad 1–2-tumörer < 15 mm som är borttagna med radikal marginal framför allt hos postmenopausala patienter. Beslutet att avstå från strålbehandling förutsätter alltid en diskussion med den enskilda patienten (++).

Det saknas publicerade randomiserade studier av hypofraktionerad strålbehandling av DCIS. Dock presenterade TROG 0701 DCIS-trial 5-årsdata på SABCS 2020. 1 608 patienter, 4-armad, 50/2 Gy +/- boost samt 42,5/2,66 Gy +/- boost. Konklusionen var att det inte var någon skillnad i lokala återfall mellan de olika fraktioneringarna. Samt att boost gav signifikant färre lokala återfall oberoende av fraktionering. Ett antal retrospektiva studier där man företrädesvis använt 42,5 Gy/16 fr finns sammanställda i en metaanalys (++) [709]. Det är även rimligt att använda START-fraktionering 40,05 Gy/15 fr, som en extrapolering av resultaten från strålbehandling av invasiv cancer, framför allt för kvinnor över 50 år (då boost gavs framför allt till de under 50 år i START), samt Fast Forward 26 Gy/5 fr (om > 50 år [672-674]. Dock saknas studier för att särskilja vilken hypofraktionering som är bäst.

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 10 studier av hög kvalitet som rapporterade data om fördröjd start av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi och effekten på lokala återfall [710]. Sammanlagt 13 291 patienter ingick i dessa studier som visade en ökad relativ risk för lokalt återfall på 1,08 per månads fördröjning (95 % KI 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 grad 3 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 fanns 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 från operation, eftersom operationssåret måste läka innan strålbehandlingen påbörjas. 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 [711]. 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 [682]. Efter avslutad cytostatikabehandling bör ledtiden vara 4 veckor till start av strålbehandling. Minst 80 % av patienterna bör påbörja behandling inom dessa tidsintervall (++).

Efter preoperativ systembehandling ges ibland postoperativ systembehandling, se avsnitt 12.2.3. Trastuzumab-emtansin (T-DM1) kan ges samtidigt som strålbehandling [320]. Kapecitabin ges dock i sekvens, det vill säga före eller efter strålbehandling [266].

14.5 Invasiv bröstcancer

14.5.1 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 (++++) alt. 26 Gy/5 fr, 5,2 Gy/fr, 5 fr/vecka (+++).
- 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 dos av 56 Gy, dvs. 40 Gy/15 fr följt av 16 Gy/8 fr (++++).
- Man kan välja att ge en motsvarande boostdos med hypofraktionering/SIB (+++).
- Partiell bröstbestrålning (PBI), 40 Gy/15 fr alt. 26 Gy/5 fr, kan ges om ≥ 50 år, luminal subtyp, < 3 cm, ej LVI, ej invasiv lobulär cancer, grad 1–2, låg och intermediär grad DCIS (strlk < 2,5 cm med marginal > 3 mm), unicentrisk/unifokal, > 2 mm marginal, N0, ej aktuell för cytostatikabehandling (++++).

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 (extent > 50 mm) ges strålbehandling mot thoraxväggen (vid T4-tumör överväg att inkludera regionala lymfkörtlar) 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 dos av 56 Gy, dvs. 40 Gy/15 fr följt av 16 Gy/8 fr (++++).
- Man kan välja att ge en motsvarande boostdos med hypofraktionering/SIB (+++).
- Ingen strålbehandling mot regionala lymfkörtlar (övervägs dock vid T4-tumör).

14.5.2 pN+-tumör – efter partiell mastektomi

T1–T2-tumörer

- Till kvinnor > 50 år ges strålbehandling med 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka mot det kvarvarande bröstet (++++).
- Till kvinnor 41–50 år ges strålbehandling mot det kvarvarande bröstet med 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr och boost 10–16 Gy, 2 Gy/fr mot operationsområdet (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år ges strålbehandling mot det kvarvarande bröstet med 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka och boost 16 Gy, 2 Gy/fr mot operationsområdet (++++).
- Man kan välja att ge en motsvarande boostdos med hypofraktionering/SIB (+++).

Lymfkörtelmetastaser

- Vid mikrometastaser: Ingen postoperativ strålbehandling mot regionala lymfkörtlar.
- Om ITC/mikrometastas efter preoperativ behandling ska dock strålbehandling ges (+++).
- Makrometastas oavsett antal: Strålbehandling mot axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitierna 1–3: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating (+++). Vid lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar kan parasternalområdet uteslutas (++).
- Om axillutrymd med endast en makrometastas och tumören är av grad 1, överväg att endast ge strålbehandling mot kvarvarande bröst (++).
- Om färre än 10 lymfkörtlar utrymts ska lokoregional strålbehandling övervägas även vid endast en lymfkörtelmetastas och grad 1 (++++).
- Studiepatienter behandlas enl. studieprotokoll.

14.5.3 N+-sjukdom – efter mastektomi

T1–T2-tumörer

- Vid radikalt opererad tumör i bröstet och adekvat axillutrymning med minst 10 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, 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating (+++). Vid lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar kan parasternalområdet uteslutas (++).
- Om axillutrymd med endast en makrometastas och tumören är av grad 1, kan man avstå från strålbehandling (++).
- Om färre än 10 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, 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++). 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 dos av 56 Gy, dvs. 40 Gy/15 fr följt av 16 Gy/8 fr. Om makroskopisk kvarvarande tumör bör slutdosen i tumörområdet vara 70 Gy i EQD2 (++++).

14.5.4 Duktal cancer in situ

Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet, hypofraktionering kan användas, i första hand 42,56 Gy/16 fr, 2,66 Gy/fr, 5 fr/vecka, men även 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka är rimligt (+++). För kvinnor > 50 år är 26 Gy/5 fr, 5,2 Gy/fr, 5 fr/vecka (++) möjligt.
- 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 2 mm.

Efter mastektomi

- Ingen postoperativ strålbehandling (++++).

Tabell 2. Postoperativ strålbehandling vid invasiv bröstcancer

Postoperativ strålbehandling			
N-status	**T-status (mm)**	**Operation**	**Strålbehandlingsområde**
0			
	0–50 (+ ev. T3)	Bröstbev.	Bröst*#
	0–50	Mastektomi	Ingen strålbehandling
	> 50 (T3/multifokal)	Mastektomi	Thoraxvägg
	T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt inkl. parasternal
1 makromet.			
	0–50	Bröstbev.	Bröst* + regionalt§
	0–50	Mastektomi	Ingen strålbehandling alt. thoraxvägg + regionalt§
	> 50/T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt inkl. parasternal
≥ 2 met.			
	0–50	Bröstbev.	Bröst* + regionalt**
	0–50	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt**
	> 50/T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt**

Vid all lokal och lokoregional strålbehandling, dvs. vid ev. inklusion av parasternalkörtlarna, ska en nytta-riskanalys göras som baseras på hjärt-lunganamnes, inkl. tobaksbruk, bröstcancerns riskprofil samt estimerade doser till riskorgan enligt dosplan.

Om patienten har positiv portvaktskörtel och ej genomgår axillutrymning, ska axill level 1 också inkluderas i targetvolymen för lymfkörtlar.

***** **Boost mot operationsområdet efter bröstbevarande kirurgi om kvinnan är ≤ 50 år. Man kan välja att ge en motsvarande boostdos med hypofraktionering/SIB.**

**Partiell bröstbestrålning (PBI) kan ges om ≥ 50 år, luminal subtyp, ≤ 3 cm, ej LVI, ej invasiv lobulär cancer, grad 1–2, låg och intermediär grad DCIS (strlk < 2,5 cm med marginal > 3 mm), unicentrisk/unifokal, > 2 mm marginal, N0, ej aktuell för cytostatikabehandling.**

§ **Strålbehandling mot regionala lymfkörtelstationer är standard inkl. parasternal. Överväg att avstå från att strålbehandla regionala lymfkörtlar om histologisk grad 1. Parasternaltarget kan utelämnas om lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar. Om färre än 10 lymfkörtlar utrymts rekommenderas strålbehandling för alla patienter med en makrometastas.**

****** **Strålbehandling mot regionala lymfkörtlar är standard inkl. parasternal. Parasternaltarget kan utelämnas om lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar.**

Se riktlinjer, inkl. dosbegränsningar, för teknik vid strålbehandling vid bröstcancer från Svenska Bröstradioterapigruppen, SBRG.

KAPITEL 15

Postoperativ medicinsk behandling

15.1 Bakgrund

Syftet med detta kapitel är att sammanfatta alla former av medicinsk tilläggsbehandling (s.k. postoperativ eller adjuvant behandling) av bröstcancer, det vill säga behandling efter kirurgi. Målet med denna behandling är att eliminera mikrometastatisk sjukdom.

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

Bedömningen av vilka patienter som ska behandlas och med vilken typ av tilläggsbehandling är i dag baserad på riskanalyser på gruppnivå. Om den enskilda individen kommer att ha nytta av tilläggsbehandling 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 [712].

Det går inte att fastslå en gräns för överdödlighet. 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 postoperativ 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 postoperativ behandling förs med patienten [713-715]. Man kan notera att 20-årsrisken för återfall för patienter som fått 5 års postoperativ endokrin behandling ändå är synnerligen påtaglig, på basen av en analys av nästan 63 000 randomiserade patienter [715]. För en patient med en T1-cancer utan lymfkörtelmetastaser, högt differentierad, har man 10 % risk för fjärråterfall. För större cancrar med flera lymfkörtelmetastaser är fjärråterfallsrisken kring 50 %. Detta är alltså viktig information; diskutera med patienterna om nytta och risker med förlängd endokrin behandling till totalt 10 års behandling i ljuset av risken för fjärråterfall trots 5 års endokrin behandling. En bra sammanfattning av aktuellt status för de olika områdena för postoperativa medicinska behandlingar finns i publikationer från 2017 års S:t Gallen-möte [716].

15.2 Endokrin tilläggsbehandling

Rekommendationer

- Den endokrina behandlingen med TAM eller AI ska startas efter eventuell cytostatikabehandling och kan startas före eller efter eventuell strålbehandling (B).
- Val av endokrin tilläggsbehandling ska baseras på riskbedömning, menopausalt status, ålder och samsjuklighet. Hög risk definieras generellt som lymfkörtelpositiv bröstcancer eller lymfkörtelnegativ luminal B enligt IHC eller enligt genexpressionsanalys.
- Endokrin behandling bör i princip alltid ges till patienter med ER-positiv bröstcancer (A). För patienter med mycket låg risk för återfall (T1a–b, luminal A) kan man möjligen avstå från endokrin tilläggsbehandling efter diskussion med patienten om nytta respektive risker (B).
- För pre- och perimenopausala kvinnor med lägre risk för återfall rekommenderas TAM i 5 år (A).
- För pre- och perimenopausala kvinnor med hög risk för återfall (N+ eller T3–4) som är fria från återfall efter 5 års TAM, bör förlängning upp till totalt 10 års endokrin behandling erbjudas (A).
- För postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer rekommenderas AI i 5 år (A) alternativt AI i 2 år följt av TAM i 3 år (B). För kvinnor med biverkningar av AI rekommenderas byte till annan AI eller till TAM (B).
- För postmenopausala kvinnor med hög risk för återfall (N+ eller T3–4) och som behandlats med TAM i 5 år, bör ytterligare 5 års behandling med AI erbjudas (A).
- För postmenopausala kvinnor med hög risk för återfall (N+ eller T3–4) och som behandlats med AI i 5 år och är fria från återfall, kan ytterligare 2–3 års behandling med AI alternativt 5 år med TAM erbjudas (B).
- Det finns för närvarande inte något kliniskt eller genexpressionsbaserat beslutsverktyg som med säkerhet kan prediktera nytta av förlängd endokrin behandling (C).
- Ovariell suppression med tillägg av LHRH-analog till TAM i första hand eller AI i andra hand 5 år rekommenderas till premenopausala kvinnor upp till 40 år med en risknivå som motiverat tilläggsbehandling med cytostatikabehandling (B). För kvinnor som har en dokumenterat kvarvarande ovariell funktion inom 2 år efter avslutad cytostatikabehandling kan ooforektomi alternativt tillägg av LHRH-analog övervägas utöver TAM (B). För kvinnor som bedöms ha en mycket hög risk för återfall är LHRH-analog plus AI förstahandsval och LHRH-analog + TAM andrahandsval (B).
- Vid ovariell suppression med LHRH-analog och misstanke om ofullständig suppression (t.ex. vid menstruationsblödning) bör man kontrollera nivåer av östradiol (känslig) (C). Vid inadekvat suppression bör man överväga ooforektomi alternativt byte till TAM om patienten står på AI (C).
- Vid ovariell suppression med LHRH-analog är behandling med månadsspruta rekommenderad (A). Behandling med LHRH-analog var 3:e månad kan övervägas i selekterade fall men det krävs en noggrann uppföljning av ovariell funktion (C).

15.2.1 Bakgrund

Cirka 80–85 % av alla diagnostiserade bröstcancrar uttrycker östrogenreceptorer (ER). Via dessa receptorer kan det kvinnliga könshormonet östrogen bindas till tumörens cellkärnor och

stimulera till celldelning, vilket leder till tumörtillväxt. Det första försöket med endokrin behandling med ooforektomi på kvinnor med avancerad bröstcancer publicerades av Beatson 1896; oaktat att han inte förstod mekanismerna för de antitumorala effekter som han observerade hos enstaka individer.

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 TAM:s gynnsamma effekter vid tilläggsbehandling 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) [129, 346, 717-719].

Följsamheten till endokrina behandlingar är ett problem för många patienter. I en svensk registerstudie [720] 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 [721]. 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.

15.2.2 Tamoxifen

Sammanfattning

- 5 års postoperativ behandling med tamoxifen (TAM) till receptorpositiva patienter ger cirka 13 % absolut minskning av återfallen samt 9 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten vid 15 års uppföljning (++++).
- Den relativa nyttan av postoperativ behandling med tamoxifen är likvärdig oavsett ålder, lymfkörtelstatus, progesteronreceptorinnehåll samt om patienten fått cytostatika eller inte (++++).
- Förlängd behandling med tamoxifen till totalt 10 år kan ge ytterligare drygt 3 % minskning av återfallen samt drygt 2 % förbättrad bröstcanceröverlevnad (++++).

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 östrogenreceptor-modulerare) som med modern terminologi kan beskrivas som ett signalhämmande 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 [346] 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 % KI 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 % KI 0,64–0,75) och en absolut minskning på 9,2 % vid 15 år [346]. 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 TAM-behandlade kvinnor av betydelse. Den senaste metaanalysen visar att 5 års TAM ger 38 % relativ riskminskning för kontralateral bröstcancer jämfört med ingen endokrin behandling [346].

Kunskapen om biverkningar av postoperativ TAM i 5 år baseras till stor del på EBCTCG:s metaanalys från 2005 [129] som omfattar 7 512 behandlade och 7 005 obehandlade kvinnor. TAM ökar risken för endometriecancer 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 endometriecancer eller venös tromboembolism [129]. Den vaskulära dödligheten i tamoxifen- respektive kontrollgruppen visade ingen signifikant skillnad men man fann numeriskt fler dödsfall i tamoxifengruppen, 189 mot 169 [129] 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 [722] som publicerades med en medianuppföljning på 7,6 år efter randomisering, det vill säga drygt 12 år efter primärdiagnosen. 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 % KI 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 endometriecancer medan antalet dödsfall av endometriecancer 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. Man kunde dock se att incidensen av ischemisk hjärtsjukdom var lägre med förlängd behandling (2,7 % vs. 3,4 %, p = 0,01) [722].

Den andra stora studien som jämfört 5 och 10 års behandling med TAM är aTTom [723]. 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 års behandling med TAM jämfört med 5 år. Händelsekvoten var 0,99 för de första 2 åren efter randomisering, 0,84 (95 % KI 0,73–0,95) för år 3 och 4 efter randomisering och 0,75 (95 % KI 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 % KI 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 TAM i 5 år.

15.2.3 Aromatashämmande läkemedel

15.2.3.1 Bakgrund

Sammanfattning

- Tilläggsbehandling med aromatashämmare (AI) som singelbehandling i 5 år ger en absolut minskad risk för återfall med knappt 4 % jämfört med TAM, och 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 (++++). 5 år med AI jämfört med 2–3 år TAM följt av 2–3 år AI ger någon procent i reducerad bröstcancerdödlighet respektive total dödlighet (++++). 5 år med AI jämfört med 5 års sekvensbehandling med AI först och TAM sedan har jämförbar sjukdomsfri samt total överlevnad (+++).
- 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 (+++).
- Förlängd behandling med AI hos postmenopausala patienter efter 5 års behandling med AI har i vissa studier visat en förlängd tid till bröstcanceråterfall (+++) men ingen överlevnadsvinst (++++). Effekten på återfallsrisken drivs av minskad risk för kontralateral bröstcancer utan någon minskning av risken för fjärrmetastaser (++++). Efter 5 års behandling med AI-innehållande behandling ger en 5 års förlängd behandling med AI inte någon överlevnadsvinst jämfört med 2–3 års förlängd behandling med AI (+++).
- Det finns ingen skillnad i behandlingseffekt mellan olika AI (++++).
- Tilläggsbehandling med AI enbart är endast dokumenterad för den postmenopausala gruppen (++++).

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 [724].

Vid tilläggsbehandling av postmenopausal ER-positiv bröstcancer har man använt sig av flera olika strategier: 5 års singelbehandling med AI jämfört med 5 års TAM; sekvensbehandling med TAM i 2–3 år följt av AI i 2–3 år eller omvänd sekvens 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 [725]. 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 % KI 0,80–0,94) till fördel för AI. Total dödlighet minskade också signifikant: 0,88 (0,82–0,94). 5 års 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 [725]. En nyligen publicerad randomiserad studie som inkluderade 3 697 patienter som randomiserades till en av sex olika armar (letrozol vs anastrozol vs exemestan i 5 år eller sekvensbehandling med något av dessa läkemedel efter 2 år TAM) bekräftade att det inte finns någon skillnad i effekt mellan olika AI. I samma studie kunde man inte se någon signifikant skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad mellan AI singelbehandling och sekvensbehandling med TAM och sedan AI [726]. I den ovannämnda EBCTCG-metaanalysen kunde man inte heller se någon skillnad i återfallsrisk eller dödlighet mellan AI singelbehandling och sekvensbehandling med TAM och sedan AI [725].

Biverkningsprofilen skiljde sig åt med ökad risk för endometriecancer 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 % [725].

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 [727]. Bland övriga biverkningar kan nämnas mer svettningar, vallningar och vaginala flytningar med TAM, medan AI oftare ger vaginal torrhet samt led- och muskelsmärtor [728-732]. Dessa skillnader i biverkningsprofil är ibland styrande för vilket läkemedel man rekommenderar. Dock bör AI-singelbehandling i 5 år ses som ett förstahandsval till postmenopausala kvinnor med ER-positiv tumör, eftersom det är en mer effektiv behandling än TAM med en starkare evidens än andra alternativ. Sekventiell behandling med AI följt av TAM till en total behandlingstid på 5 år är dock ett tilltalande alternativ, eftersom det ger en viss ”fördelning” av biverkningarna. Det behandlingsalternativet är testat prospektivt i en randomiserad studie som nyligen har publicerat en långtidsuppföljning efter median 12,6 år. I den analysen var 10 års kumulativ incidens av bröstcanceråterfall samt bröstcancerdöd väldig lik mellan AI i 5 år och sekvensbehandling med AI och sedan TAM (17,1 % vs 18 % för återfall; 15,6 % vs 16,6 % för död) [733].

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 kvinnor som var premenopausala när TAM sattes in, men som 5 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 [734]. Samma studie visade en trend mot förbättrad total överlevnad vid analys enligt ”intention to treat”: HR 0,82 (95 % KI 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 % [735]. De två andra randomiserade studierna av förlängd behandling med AI är båda av sämre kvalitet [736, 737].

Det finns numera flera publicerade randomiserade studier som undersöker förlängd behandling med AI efter 5 års behandling med AI-innehållande behandling. I MA 17R-studien inkluderade man 1 918 kvinnor som efter 5 år med letrozol utan återfall randomiserades mellan ytterligare 5 år med letrozol och placebo, en fortsättning av MA 17-studien [738]. 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 bröstcancrar var bröstcancerfri överlevnad 95 % efter 5 år med letrozol jämfört med 91 % med placebo (p = 0,01). 13 av 67 händelser i letrozolgruppen var kontralateral cancer medan motsvarande i placebogruppen var 31 av 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.

I DATA-studien randomiserades 1 912 patienter till 3 eller 6 års anastrozol efter 2–3 års TAM. Det innebär att patienter fick antingen sekvensbehandling i 5 år med TAM och sedan AI, eller förlängd behandling med 3 års AI efter sekvensbehandling. Man såg en icke-signifikant skillnad i 5 års sjukdomsfri överlevnad (83,1 % förlängd behandling vs 79,4 % standardbehandling, HR 0,79, 95 % KI 0,62–1,02) utan någon skillnad i totala överlevnaden (90,8 % vs 90,4 %). I en explorativ subgruppsanalys kunde man se en signifikant skillnad till fördel för förlängd behandling hos patienter med N+ eller > T1 [739]. I IDEAL-studien randomiserades 1 824 patienter till 2,5 års eller 5 års förlängd behandling med 5 års letrozol efter 5 års standard endokrin behandling med TAM eller AI eller sekvensbehandling. De flesta patienterna (88 %) hade fått AI-innehållande behandling innan randomisering, medan cirka 30 % hade fått singelbehandling med AI. Man såg ingen signifikant skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad med förlängd behandling upp till 10 år [740]. I ABCSG-16-studien randomiserade man 3 484 patienter till antingen 2 eller 5 års förlängd behandling med anastrozol, efter 5 års standard endokrin behandling med TAM, AI eller sekvens, utan att se någon skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad men man noterade ökad risk för frakturer med 5 års förlängd behandling [741]. Nyligen har resultat av NSABP B-42-studien publicerats. I den studien randomiserade man 3 966 patienter till antingen 5 års förlängd behandling med letrozol eller placebo efter 5 års behandling med AI-innehållande endokrin behandling. Ingen skillnad kunde ses i sjukdomsfri eller total överlevnad, men man såg en signifikant skillnad i den kumulativa incidensen av bröstcanceråterfall till fördel för förlängd behandling (7 års kumulativ incidens: 6,7 % vid förlängd vs 10 % vid standard, HR 0,73, 95 % KI 0,56–0,89) [742].

Ett annat koncept av förlängd behandling med AI är testat i en randomiserad studie, där man randomiserade patienter till kontinuerlig letrozolbehandling i 5 år, eller intermittent letrozol i 9 månader och sedan 3 månaders uppehåll i totalt 5 år efter 4–6 års standard endokrin behandling. Intermittent behandling var lika effektiv som kontinuerlig behandling avseende sjukdomsfri överlevnad utan någon skillnad i toxicitet [743]. I en metaanalys av toxicitet vid förlängd behandling med AI noterade man förhöjd risk för hjärtkomplikationer (OR 1,18) och frakturer (OR 1,34) [744].

Sammantaget är evidens för förlängd behandling med AI efter 5 års AI-innehållande behandling svårtolkad. Studier om förlängd AI har begränsningar som behöver beaktas vid tolkningen av resultat inklusive relativ kort uppföljningstid (DATA, IDEAL, ABCSG-16, NSABP B-42), begränsad statistisk styrka speciellt i subgruppsanalyser (DATA, IDEAL) samt heterogenitet avseende typ av postoperativ endokrin behandling innan randomisering till förlängd AI (DATA, IDEAL, ABCSG-16, NSABP B-42). Dessutom har en nyligen publicerad metaanalys av dessa studier visat att skillnaden som man noterar vid förlängd AI avseende sjukdomsfri överlevnad drivs av färre fall med kontralateral bröstcancer, medan det inte finns någon skillnad i lokala återfall eller fjärrmetastaser [745]. Effekten av förlängd behandling i den situationen verkar således vara blygsam utan någon evidens för förbättrad överlevnad. Dessutom verkar kortare

varianter av förlängd behandling (2–3 år) inte vara sämre än längre varianter (5 år). Den potentiella vinsten av den behandlingen förväntas vara kliniskt relevant enbart hos patienter med hög risk för återfall. Med tanke på risken för biverkningar vid förlängd behandling, den blygsamma effekten och avsaknaden av överlevnadsvinst, bör man göra en individuell bedömning hos patienter med högrisk bröstcancer om eventuell nytta av förlängd behandling i relation till risker.

15.2.3.2 Osteoporos

Rekommendationer

- Alla patienter ska få allmänna råd om fysisk aktivitet och rökstopp (A).
- Postmenopausala kvinnor som planeras få AI i 5 år utan planerad postoperativ behandling med bisfosfonater ska remitteras för bentäthetsmätning (DEXA) (A).
- Pre- eller perimenopausala kvinnor som planeras för ovariell suppression ska remitteras för DEXA efter cirka 1–2 års behandling (A).
- Initiering av antiresorptiv behandling rekommenderas vid T-score < -2 eller minst 2 av följande riskfaktorer: hög ålder (> 65 år), tidigare fraktur efter lågenergitrauma, höftfraktur hos förälder, kortisonbehandling > 3 månader (motsvarande 5 mg prednisolon eller högre; kortisonbehandling vid cytostatika räknas inte med), rökning, BMI < 20 och T-score mellan -1,5 och -2 (A).
- Alla patienter som planeras för antiresorptiv behandling ska få råd om regelbunden tandläkarkontakt (A).
- Om patienten sätts på perorala bisfosfonater utförs bentäthetsmätning vartannat år medan vid behandling med intravenös zoladronsyra (eller denosumab vid njursvikt) utförs bentäthetsmätning 1 år efter tredje dosen.
- Om patienten inte sätts på antiresorptiv behandling utförs ny bentäthetsmätning efter 1–2 år, beroende på riskfaktorer (B).

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 postoperativa studier 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 % [746]. 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. Det förefaller därför rimligt att patienter som planeras för 5 års behandling med AI utan planerad postoperativ behandling med bisfosfonater bör skickas för DEXA, och att eventuell antiresorptiv behandling ges i enlighet med internationella riktlinjer om behandling av AI-inducerad benförlust [747]. Val av antiresorptiv behandling sker i enlighet med rekommendationer från respektive osteoporosmottagning och bör ta hänsyn till patientens önskemål och individuella förutsättningar. Notera att TAM motverkar osteoporos, vilket har betydelse när man ger sekventiell behandling med AI följt av TAM.

Läkemedelsboken (https://lakemedelsboken.se/) rekommenderar frakturriskbedömning med hjälp av www.shef.ac.uk/FRAX/. Dock är denna algoritm inte designad för patienter med bröstcancer, och det finns risk att underskatta risken för fraktur hos bröstcancerpatienter under AI-behandling.

Ovariell suppression hos premenopausala kvinnor påverkar också benmassan negativt, med en snabbare benförlust oavsett om suppressionen kombineras med TAM eller AI [748, 749]. Man kan förebygga benförlusten i den populationen med antiresorptiv behandling. Samma rekommendationer som vid postmenopausala kvinnor avseende initiering av antiresorptiv behandling gäller även för premenopausala med ovariell suppression.

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 [750-752].

15.2.3.3 Hur fastställer man menopausalt status och vilka patienter bör inte få primär aromatashämmarbehandling?

Rekommendationer

- 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 inkl. hormonspiral.

- Vid tveksamhet ska man kontrollera FSH och östradiol-känslig helst innan eventuell cytostatikabehandling.
- S-östradiol bör monitoreras (med en tillräckligt känslig bestämningsmetod) om kvinnan behandlas med AI + LHRH för att säkerställa en fullgod ovariell suppression (C). Kirurgisk ooforektomi är ett alternativ om AI ska användas.
- Postmenopausalt status kan inte säkert fastställas med S-FSH och S-LH hos kvinnor som nyligen behandlats med cytostatika eller TAM, medan en ”känslig bestämningsmetod” för östradiol kan ge vägledning (++).

Den allmänna definitionen av postmenopaus är när en period av 12 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 [753]. 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 menopausalt status 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 % [754]. I en sammanställning av befintlig evidens såg man att poolade frekvenser av amenorré var 26 % för kvinnor < 35 år, 39 % för kvinnor 35–40 år och 77 % för kvinnor > 40 år [755]. När det gäller regimer med taxaner tycks dessa i stort ligga inom samma risknivåer som rena antracyklinregimer [755-760].

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 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.

15.2.4 Ovariell suppression

Sammanfattning

- Kombinationen TAM + LHRH ger efter 8 år en absolut 4,3 % minskning av återfall och 1,8 % minskning av total dödlighet jämfört med TAM (++++).
- Bland yngre premenopausala kvinnor med ER-positiv tumör, < 40 år som fått cytostatika finns stöd för en större absolut riskminskning när LHRH-agonist adderas till TAM (+++).
- LHRH + TAM ger mer biverkningar än TAM enbart (++++) och sämre hälsorelaterad livskvalitet under behandlingstiden men inte efter avslutad behandling (++).
- AI + LHRH-agonist har, jämfört med TAM + LHRH, visat bättre återfallsfri och fjärrmetastasfri överlevnad (+++) i en poolad analys av två RCT med en absolutvinst på 4,0 % avseende återfallsfri och 2,1 % avseende fjärrmetastasfri överlevnad men inte i en tredje RCT, men AI + LHRH ger inte bättre överlevnad än TAM + LHRH-agonist (++++). Dessa resultat bekräftas i en individuell-patient metaanalys som inkluderar alla RCT (++++).
- 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 (++).

Två stora randomiserade studier med poolade resultat har undersökt konceptet med ovariell suppression hos premenopausala kvinnor [761]. I SOFT-studien randomiserades 3 066 patienter till TAM vs ovariell suppression + TAM vs ovariell suppression + exemestan, medan i TEXT-studien randomiserades 2 672 patienter till antingen ovariell suppression + TAM eller suppression + exemestan. Avseende TAM med eller utan ovariell suppression kunde man notera, efter 8 års medianuppföljning, att tillägget av suppression ledde till en 4,2 % absolut riskminskning av återfall (HR 0,76, 95 % KI 0,62–0,93) och 1,8 % av total dödlighet (HR 0,67, 95 % KI 0,48–0,92). Dock var risken för biverkningar större vid tillägg av ovariell suppression och den hälsorelaterade livskvaliteten var sämre under behandlingstiden, men den effekten försvann efter avslutad behandling [762]. Subgruppsanalyser tyder på en större behandlingseffekt hos yngre patienter (< 35 år) och patienter yngre än 40 med ogynnsamma prognostiska faktorer som ledde till att välja cytostatikabehandling [763, 764]. En tredje randomiserad studie om ovariell suppression men något annorlunda koncept än SOFT och TEXT publicerades nyligen (ASTRRA). I den studien randomiserade man 1 483 patienter upp till 45 år som hade ovariell funktion (definierad som FSH-nivå < 30 mIU/mL eller vaginal blödning) upp till 2 år efter avslutad cytostatikabehandling till endast TAM i 5 år eller TAM plus LHRH-analog i 2 år och sedan TAM i totalt 5 år. Man noterade en statistiskt signifikant förlängning i både sjukdomsfri och total överlevnad med tillägg av LHRH-analog, med en absolut vinst i sjukdomsfri överlevnad på 3,6 % och en absolut vinst i total överlevnad på 1,6 % [765].

Den senast publicerade individuell-patient metaanalysen av behandling med ovariell suppression, som endast inkluderade studier där LHRH-analoger använts [766], 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. Effekten är dock i samma storleksordning som i en tidigare metaanalys, vilken visade en signifikant överlevnadsvinst efter ooforektomi [129]. När LHRH + TAM jämfördes med enbart TAM (n = 1 013) såg man ingen signifikant minskning av återfall eller död [766]. 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 % KI 0,61–0,92) för återfall och 0,73 (95 % KI 0,56–0,94) för dödlighet [766].

Sammantaget antyder nuvarande evidens att kombinationen av TAM och ovariell suppression ger en blygsam förbättrad effekt, och med tanke på ökad risk för biverkningar kan den inte rekommenderas till alla premenopausala patienter. Däremot blir effekten större och mer kliniskt signifikant i subgrupper med högre risk för återfall som yngre patienter med ogynnsamma prognostiska faktorer.

Den optimala behandlingslängden för LHRH-analoger är okänd, men i den senaste översiktsartikeln [766] hade 2 års behandling tillämpats i 12 av 16 studier. Den av tillverkaren rekommenderade behandlingstiden på 3 år baseras på en enstaka klinisk studie som omfattar 1 034 receptorpositiva premenopausala kvinnor där man jämförde goserelin + TAM med enbart CMF [767]. I SOFT- och TEXT-studierna gav man totalt 5 års behandling med ovariell suppression medan i ASTRRA-studien gav man 2 år.

En annan viktig fråga är om AI + LHRH-analog är effektivare än TAM + LHRH-analog vid behandling av premenopausala kvinnor. I den poolade analysen av SOFT- och TEXT-studierna

kunde man se en signifikant förbättring av sjukdomsfri (absolut skillnad på 4 %, HR 0,77, 95 % KI 0,67–0,90) samt fjärrmetastasfri överlevnad (absolut skillnad på 2,1 %, HR 0,80, 95 % KI 0,66–0,96) med AI vs TAM, men ingen skillnad i den totala överlevnaden (HR 0,98, 95 % KI 0,79–1,22). I en s.k. STEPP (Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot)-analys av TEXT och SOFT kunde man se att beroende på vilka klinikopatologiska parametrar som beaktas är vinsten av AI + LHRH-analog vs TAM + LHRH-analog beträffande 8-årsrisken för fjärrmetastasering 1–15 %. De faktorer som verkade spela mest roll var i första hand lymfkörtelpositiv sjukdom med minst 4 positiva lymfkörtlar, följt av ålder < 35 år och grad 3-sjukdom [768]. I en studie av den österrikiska bröstcancergruppen [769] randomiserades 1 803 premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer mellan TAM + goserelin och anastrozol + goserelin. Efter nära 8 års uppföljning sågs ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad, medan den totala överlevnaden var sämre för anastrozol jämfört med TAM, riskkvot för död 1,63 (1,05–2,52) med en absolut skillnad på cirka 2 % [770].

I en nyligen publicerad individuell-patient metaanalys som inkluderade fyra RCT inklusive SOFT och TEXT, kunde man visa en absolut vinst på 2,8 % avseende bröstcanceråterfall och 1,9 % avseende fjärrmetastasering med tillägg av AI till LHRH-analog jämfört med TAM + LHRH-analog. Däremot kunde man inte se någon skillnad mellan AI + LHRH och TAM + LHRH beträffande bröstcancerspecifik eller total dödlighet, vilket delvis kan bero på en relativt kort uppföljningstid på 8 år [771].

Sammantaget finns det visst stöd för att AI är fördelaktigare än TAM som tillägg till ovariell suppression avseende sjukdomsfri överlevnad, speciellt för patienter med mycket hög risk för återfall som vid omfattande lymfkörtelmetastasering. Det finns däremot en randomiserad studie med en riskkvot på > 1 för total överlevnad vilket inger viss oro. Således är kombinationen av LHRH-analog och TAM förstahandsval hos bröstcancerpatienter som bedöms ha nytta av ovariell suppression, medan LHRH-analog + AI är förstahandsval endast vid mycket hög risk för återfall.

I de flesta randomiserade studierna som undersöker tillägg av LHRH-analog har man givit behandling med månadssprutor. Därför rekommenderar man i första hand månadssprutor som standardbehandling. Det finns två randomiserade studier som undersökte non-inferiority avseende östradiolsuppression av LHRH-analog som månadssprutor versus sprutor var 3:e månad hos bröstcancerpatienter där man kunde bevisa non-inferiority [772, 773]. I en av dessa studier som inkluderade patienter med spridd bröstcancer kunde man inte se någon skillnad mellan de två grupperna avseende ORR eller PFS [773]. Man kan således överväga behandling med LHRH-analog var 3:e månad i selekterade fall (patientens önskemål, svårigheter med administrering av månadssprutor), men det krävs en noggrann uppföljning avseende tecken till ovariell funktion.

15.2.5 Beslutsverktyg för att stödja beslutet om förlängd endokrin behandling

Rekommendation

Det finns för närvarande inte något kliniskt eller genexpressionsbaserat beslutsverktyg som med säkerhet kan prediktera nytta av förlängd endokrin behandling (C).

Risken för sena återfall, dvs. återfall minst 5 år efter bröstcancerdiagnos, är ett välkänt problem vid ER-positiv bröstcancer. I en metaanalys från EBCTCG som inkluderade 62 923 kvinnor med

ER-positiv bröstcancer från 88 randomiserade studier som var återfallsfria efter 5 års endokrin behandling, kunde man se att den kumulativa absoluta risken för sena återfall (5–20 år efter diagnos) var mellan 10 % (för lågrisktumörer) och 41 % (för högrisktumörer) där tumörstorlek, lymfkörtelmetastaser och gradering var faktorerna som mest påverkade risken [715]. Även om det finns en tydlig koppling mellan traditionella tumörkarakteristiska och risk för sena återfall, ser man samtidigt en ökad risk för sena återfall även vid lågrisktumörer enligt traditionella markörer. Förlängd endokrin behandling har visats kunna minska risken för sena återfall, men det finns samtidigt risk för biverkningar. Det finns således ett stort behov av utveckling av beslutsverktyg som kan prediktera vilka patienter som skulle ha nytta av förlängd endokrin behandling.

CTS5 (clinical treatment score after 5 years, https://www.cts5-calculator.com) är en algoritm baserad på tumörkarakteristiska (tumörstorlek, lymfkörtelspridning, gradering) och ålder som ger en prognos för risken för sena återfall mellan år 5 och 10 hos patienter med ER-positiv bröstcancer som är återfallsfria efter 5 år [774]. Algoritmen utvecklades med hjälp av data från ATAC-studien och validerades i en oberoende kohort av BIG 1-98-studien. CTS5 har validerats i några oberoende kohorter där man bekräftar den prognostiska rollen av algoritmen avseende risken för sena återfall hos postmenopausala kvinnor, medan algoritmens prognostiska roll hos premenopausala kvinnor är mer tveksam [775, 776]. Man har däremot inte kunnat visa någon prediktiv roll av CTS5-algoritmen avseende förlängd endokrin behandling [777].

Alla de fyra kommersiella genexpressionsanalyser för bröstcancer som är tillgängliga i Europa (Oncotype Dx, Mammaprint, EndoPredict, Prosigna; se avsnitt 15.3.6 för detaljerad beskrivning av dessa analyser) har visat sig ha ett visst prognostiskt värde avseende risken för sena återfall i minst ett dataset [778-781], medan det finns begränsad evidens för det potentiella prediktiva värdet av dessa analyser avseende nyttan med förlängd endokrin behandling. I en retrospektiv analys av den prospektiva NSABP B-42-studien (förlängd endokrin behandling med AI i 5 år versus placebo) kunde man se att patienter med ”low-risk” enligt Mammaprint hade större nytta av tillägg av AI än patienter med ”high-risk” [782]. Dessa resultat måste bekräftas av minst en till studie med liknande design (retrospektiv analys av randomiserad studie om förlängd endokrin behandling) för att kunna bevisa en potentiell nytta av klinisk betydelse [783]. Man kan således med nuvarande evidens inte rekommendera någon av genexpressionsanalyserna som beslutsstöd för beslut om förlängd endokrin behandling.

Det är värt att nämna en till genexpressionsanalys som är kommersiellt tillgänglig i USA men ännu inte i Europa, och som heter Breast Cancer Index. Den är en RT-PCR-baserad analys som kombinerar två biomarkörer (HOXB13:IL17BR (H/I) kvot samt en 5-gen molecular grade index (MGI)) och ger prognostisk information om risken för sena återfall för ER-positiv bröstcancer [780, 784]. Breast Cancer Index har också visat prediktivt värde i tre retrospektiva analyser av tre randomiserade studier varav två med förlängd AI (MA.17-studien [785, 786] och en med förlängd TAM, aTTom-studien [787]). I alla dessa tre studier kunde man se att (H/I)-high-tumörer var mer känsliga för endokrin behandling och hade större nytta av förlängd endokrin behandling än (H/I)-low-tumörer. Man presenterade dock nyligen resultat från NSABP B-42-studien där man inte kunde bekräfta den prediktiva rollen av (H/I)-high-tumörer i en kohort av patienter som fick förlängd endokrin behandling med AI [788]. Trots motstridiga resultat är Breast Cancer Index den enda genexpressionsanalys som rekommenderas av NCCN som ett verktyg som stöd i beslutet om förlängd endokrin behandling. Än så länge är Breast Cancer Index inte tillgängligt i Europa.

15.2.6 Endokrin behandling vid duktal cancer in situ

Rekommendationer

- Endokrin behandling rekommenderas inte generellt, men kan övervägas vid ER-positiv duktal cancer in situ när nyttan för den enskilda patienten bedöms överstiga nackdelarna (B).

En Cochraneanalys från 2012 baserad på 2 randomiserade studier som inkluderat drygt 3 000 kvinnor, visade att TAM efter bröstbevarande kirurgi för DCIS reducerar antalet nya bröstcancerhändelser [789]. TAM reducerade både ipsilaterala DCIS (HR 0,75, 95 % KI 0,61–0,92) och kontralaterala DCIS (HR 0,50, 95 % KI 0,28–0,87). Också kontralateral invasiv cancer minskade (HR 0,57, 95 % KI 0,39–0,83), och det fanns en trend till reduktion av ipsilateral invasiv cancer (HR 0,79, 95 % KI 0,62–1,01).

I NSABP B-24 randomiserades 1 799 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 [524]. Nyttan av TAM gällde endast dem med hormonreceptorpositiv DCIS (HR 0,49 för bröstcancerhändelse efter 10 år; p = 0,001) [790].

I UK/ANZ randomiserades 1 701 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 [791].

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

I IBIS-2 och NSABP B-35 jämförde man AI och TAM för postmenopausala kvinnor efter bröstbevarande operation med och utan strålbehandling för DCIS. I NSABP B-35 fanns 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 [792]. 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 % KI 0,64–1,23). 33 dödsfall noterades i anastrozolarmen och 36 i TAM-armen (HR 0,93, 95 % KI 0,58–1,50) [67].

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 biverkningar måste beaktas.

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 biverkningar än äldre kvinnor.

15.3 Tilläggsbehandling med cytostatika

Rekommendationer

- Vid ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer rekommenderas kombinationscytostatika vid tumörer som är större än 10 mm med riskfaktorer (luminal B) eller ålder < 35 år eller vid körtelpositiv sjukdom (A).
- Vid osäkerheter kring kategorisering av lymfkörtelnegativ ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer avseende riskgrupp hos postmenopausala kvinnor bör man utföra genexpressionsanalys (A). (Se avsnitt 9.6).
- För patienter med 1–3 positiva lymfkörtlar som har en starkt endokrint känslig tumör, om det inte finns andra riskfaktorer (luminal A), överväg att enbart ge endokrin behandling (B).
- Genexpressionsanalys kan övervägas hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1–3 positiva lymfkörtlar som bedöms som intermediär risk (grad 2 och intermediärt Ki67) inför val av cytostatikabehandling (B).
- Vid trippelnegativ bröstcancer rekommenderas cytostatika hos patienter med tumörstorlek > 5 mm eller lymfkörtelpositiv sjukdom (B).
- Grundprincipen vid tilläggsbehandling med cytostatika är att en antracyklinkombination (EC) ska ges i sekvens med en taxan (docetaxel eller paklitaxel) (A), till exempel:
  E90 + C600 x 3 → docetaxel 100 x 3 givet var 3:e vecka (A), eller den omvända sekvensen med docetaxel först (A).
  E90 + C600 x 3 → paklitaxel x 9–12 givet veckovis, eller den omvända sekvensen (A).
- För patienter med bröstcancer av högrisktyp, exempelvis trippelnegativ > T1, luminal B N+ eller pN2–3, rekommenderar man i första hand dostät antracyklin–taxanbaserad cytostatikabehandling (A) med E90 + C600 x 4 varannan vecka följt av paklitaxel x 9–12 veckovis eller paklitaxel 175 x 4 varannan vecka eller docetaxel 75 x 4 varannan vecka eller den omvända sekvensen (B).
- För patienter med trippelnegativ bröstcancer kan kapecitabin-innehållande cytostatikabehandling övervägas som ett alternativt schema för att öka dosintensiteten (B):
  docetaxel 60 + (kap 900 x 2 dag 1-14) x 3 → E75 + C600 + (kap 900 x 2 dag 1-14) x 3, givet var 3:e vecka.
- DPD (dihydropyrimidindehydrogenas)-test bör utföras på alla patienter innan start av behandling med kapecitabin (B).
- För patienter med måttlig återfallsrisk eller kontraindikation mot taxan, kan man ge adekvat doserad antracyklinregim såsom E 75–90 + C x 6 givet var 3:e vecka (A).
- För patienter med måttlig återfallsrisk eller där antracykliner bedöms mindre lämpliga, kan man ge D75 + C600 x 6 (A). För patienter som inte är lämpliga för antracykliner på grund av risk för hjärttoxicitet och inte heller anses lämpliga för taxaner, kan man ge klassisk CMF i 6 kurer (A).
- G-CSF bör i allmänhet ges vid ovannämnda regimer eftersom det reducerar risken för infektionskomplikationer, se kapitel 21, Understödjande behandling.
- Väntetiden från kirurgi till initiering av postoperativ cytostatikabehandling bör inte överstiga 4–5 veckor, speciellt hos patienter med hög risk för återfall (trippelnegativ bröstcancer, N+) (B).

15.3.1 Bakgrund

15.3.1.1 CMF och antracyklinbaserade regimer

Sammanfattning

- Behandling med CMF-lika 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 cyklofosfamid, 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 (+++).

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

Att tilläggsbehandling 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 [717]. 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 [717].

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 mg/m^2 epirubicin eller > 240 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 postoperativ cytostatikabehandling var den relativa riskminskningen för bröstcancerdödlighet 36 % med en absolut risk på 6,5 % efter 10 år [793].

Subgruppsanalyser visade att ålder, lymfkörtelstatus, tumörstorlek, differentieringsgrad, östrogenreceptorstatus och tamoxifenanvändning inte på något tydligt sätt påverkar den relativa riskminskningen för bröstcancerrelaterad död [793] 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 [793].

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 [129]. En översikt med data från 19 randomiserade studier med totalt 9 800 patienter där epirubicin ingått, visade att regimer med < 600 mg/m^2 totaldos epirubicin, respektive < 6 000 mg/m^2 cyklofosfamid, medför en risk på < 1 % för att drabbas av akut myeloisk leukemi/MDS [794].

I en randomiserad studie från Italien studerades dostät behandling med eller utan 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 [795]. Patienterna randomiserades mellan FE 90 + C x 4 följt av paklitaxel 175 x 4, och E 90 + C x 4 följt av paklitaxel 175 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 [795].

15.3.2 Tilläggsbehandling med dosintensiva cytostatika

Sammanfattning

- Högre antracyklindos ger måttligt förbättrad sjukdomsfri överlevnad jämfört med lägre dos, relativ riskminskning 12 % (++++).
- Benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling jämfört med olika typer av kontrollregimer rekommenderas inte beroende på avsaknad av säkerställd positiv nytta-risk balans (+++).

Den amerikanska NSABP-gruppen har undersökt den potentiella betydelsen av dosintensitet för cyklofosfamid i två postoperativa studier (B-22 och B-25). Olika dosintensitet och kumulativa doser av cyklofosfamid har jämförts i olika behandlingsarmar där doxorubicin 60 mg/m^2 har använts i samtliga. Resultaten ger inget stöd för att gruppvis och konventionell doseskalering av cyklofosfamid över 600 mg/m^2, tillsammans med doxorubicin i dosen 60 mg/m^2, ger en signifikant överlevnadsvinst [796, 797].

För antracyklinbaserad tilläggsbehandling finns en metaanalys baserad på 6 studier med 6 866 kvinnor där regimer med antracyklin i högre doser jämfördes med lägre doser [793] (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^2 och för doxorubicin var skillnaden 120 mg/m^2 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) [793] (webbappendix).

Det potentiella tilläggsvärdet av benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling har analyserats i en metaanalys av 13 randomiserade studier med sammanlagt 6 210 patienter [798]. 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 % KI 4,1–17,8) [798]. Fyra publicerade studier med mer omfattande cytostatikabehandling i kontrollarmen visar en trend till färre bröstcanceråterfall för den icke-benmärgsstödda kontrollarmen [799-802].

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

15.3.3 Taxaner

Sammanfattning

- 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 (++++).
- Sekvensbehandling med antracykliner och taxaner ger en 3,2 % absolut minskning av återfall och 2,1 % av bröstdödlighet jämfört med parallell behandling (++++).
- Paklitaxel givet veckovis är mer effektivt än paklitaxel givet var 3:e vecka (+++).
- Det verkar inte finnas någon statistiskt signifikant skillnad mellan upfront taxaner och upfront antracykliner i sekvensbehandling avseende effektivitet eller tolerabilitet (+++).

I EBCTCG-metaanalysen noterade man en relativ minskning på 14 % av återfall, 13 % av bröstcancerdödlighet och 11 % av total dödlighet med tillägg av taxaner jämfört med icke-taxaner. Den absoluta minskningen med tillägg av taxaner för återfall, bröstcancerdödlighet respektive total dödlighet var 4,6 %, 2,8 % respektive 3,2 % (EBCTCG 2012).

Avseende frågan om sekvensbehandling eller parallell behandling med antracykliner och taxaner har det nyligen publicerats en EBCTCG-metaanalys som inkluderade 6 532 patienter och hittade en absolut 10 års minskning av återfall med 3,2 % och av bröstcancerdödlighet med 2,1 % till fördel för sekvensbehandling [803].

I en stor postoperativ fyrarmad studie (AC x 4 → paklitaxel 175 givet var 3:e vecka x 4; vs AC x 4 → paklitaxel 80 veckovis x 12; vs AC x 4 → docetaxel 100 var 3:e vecka x 4; vs AC x 4 → docetaxel 35 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 [804]. Eftersom docetaxel 100 x 3 var 3:e vecka innebär väsentligt färre behandlingstillfällen än paklitaxel veckovis samt eftersom paklitaxel veckovis har en högre frekvens av neurotoxicitet [646], är docetaxel var 3:e vecka den vanligaste varianten av taxantillägg i Sverige. Docetaxel används ibland i en lägre dos, 80 mg/m^2, på grund av att den internationellt sett vanligare dosen 100 mg/m^2 är mer toxisk; detta grundar sig på data från Finland från några hundra patienter visande en likvärdig behandlingseffekt [805]. Eftersom en

randomiserad studie med docetaxel i olika dosnivåer (60 mg, 75 mg och 100 mg/m^2) har visat en signifikant dosresponstrend avseende remission och tid till progression [806], 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.

I en nyligen publicerad metaanalys inkluderade man 7 studier (12 741 patienter) som fick antingen standard taxan- och antracyklinbaserade cytostatika eller docetaxel + cyklofosfamid [807]. Ingen skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad kunde noteras, men det fanns en trend till fördel för taxan- och antracyklinbaserade regimer vid högrisk bröstcancer (ER-negativ eller N+). Docetaxel och cyklofosfamid var mindre toxiskt avseende illamående, mukosit, trombocytopeni samt sensorisk perifer neuropati jämfört med taxan- och antracyklinbaserade regimer.

I en Cochrane-metaanalys undersökte man om det fanns någon skillnad i effektivitet av cytostatika eller tolerabilitet om man gav upfront taxaner versus upfront antracykliner i sekvensbehandling [808]. Man kunde inte se någon skillnad vid preoperativ behandling, vilket bekräftas av en nyligen publicerad randomiserad studie [809], medan vid postoperativ behandling var evidensen för effektivitet begränsad och när det gäller tolerabilitet var upfront taxaner en fördelaktig strategi endast beträffande risk för neutropenier.

15.3.4 Tilläggsbehandling med dostäta cytostatika

Sammanfattning

- Dostäta regimer med behandling varannan vecka reducerar risken för återfall med 4,4 % (16 % relativ minskning) och förbättrar bröstcancerdödligheten med 2,9 % i absoluta tal (14 % relativ minskning) jämfört med samma regimer givna var 3:e vecka (++++).
- G-CSF som tillägg till cytostatika minskar risken för neutropen feber med 73 % (+++) och för tidiga dödsfall med 68 % (++).

Den senaste EBCTCG-metaanalysen som undersökte effekt av sekvens vs parallell taxanbehandling undersökte också om dostät behandling given varannan vecka leder till bättre effekt jämfört med samma regim var 3:e vecka. I strikt bemärkelse är skillnaden mellan dostät och konventionell behandling att man ger samma läkemedel med samma totaldoser, men på kortare tid i en dostät regim. Individbaserade data erhölls från 25 av 31 studier, motsvarande 34 122 av 36 292 individer, data alltså kompletta för 94 % av patienterna [803]. 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). Effekten av dostät behandling verkade vara likvärdig oavsett ER-status eller andra tumörkarakteristiska avseende den relativa vinsten. Dock förväntar man sig en större vinst i absoluta tal vid bröstcancer med högre risk för återfall. I den metaanalysen ingick en randomiserad studie som var ett samarbete mellan SweBCG, the German Breast Cancer Group och the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group, och som testade om skräddarsydd dostät behandling baserad på nadirvärden för leukocyter är bättre än standard cytostatikabehandling [810]. Sammanlagt inkluderades 2 017 patienter med högrisk för återfall, och efter 5,3 års medianuppföljning kunde man se en numerisk men icke-statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna i återfallsfri överlevnad (88,7 % vs 85 %, HR 0,79, 95 % KI 0,61–1,01) samt total överlevnad (92,1 % vs 90,2 %, HR 0,77, 95 % KI 0,57–1,05).

De dostäta regimerna som ges varannan vecka, med samma doser som man rutinmässigt ger var 3:e vecka, måste ges med G-CSF [811, 812]. Man måste också ge G-CSF om man använder högre doser av antracyklin-cyklofosfamidbaserade regimer, med eller utan taxaner, givna var 3:e vecka.

De uppdaterade riktlinjerna från ASCO rekommenderar vidare att primär G-CSF profylax bör användas om risken för febril neutropeni är över 20 % [813]. FE 100 + C 100 och docetaxel 100 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) [814].

Vid anemi sekundärt till cytostatikabehandling så ska erytropoetiner i princip inte användas, eftersom data visar försämrad prognos [815].

15.3.5 Kapecitabinbaserade regimer

Sammanfattning

- Tillägg av kapecitabin till regimer med antracyklin och taxan har visat en förbättrad sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad hos patienter med trippelnegativ bröstcancer, men verkar inte ha någon tilläggseffekt hos patienter med hormonkänslig bröstcancer (++++).

Kapecitabin är en prodrog till 5-FU som tas peroralt. Den ger en relativt kontinuerlig koncentration av aktiva metaboliter i tumörvävnaden, vilket anses ge en bättre effekt än intravenös bolusinjektion av 5-FU [816]. Kapecitabin har också visats ge förlängd överlevnad i kombination med docetaxel jämfört med docetaxel enbart vid metastaserad bröstcancer [817]. I en nyligen publicerad metaanalys ingår totalt 8 randomiserade studier (5 postoperativa och 3 preoperativa) med sammanlagt 9 097 patienter [818]. Samtliga 8 studier innehåller antracyklin + docetaxel med tillägg av kapecitabin i experimentarmen, utom CREATE-X som är en studie [266] där kvinnor med kvarvarande cancer efter preoperativ behandling randomiserades mellan kapecitabin dag 1–14 x 8 och ingen cytostatikabehandling, endast endokrin behandling till dem med ER-positiv tumör, i kontrollarmen, se beskrivningen om preoperativ behandling i kapitel 12. Sammantaget visade [819] den metaanalysen att det inte fanns någon skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad i hela kohorten, men det fanns en signifikant skillnad till fördel för kapecitabin hos patienter med ER-negativ bröstcancer med HR 0,72 i relation till HR 1,01 hos patienter med ER-positiv bröstcancer (p-värde för interaktion 0,02). Dessutom noterade man en förbättrad sjukdomsfri överlevnad om kapecitabin gavs som tillägg till standardregim (HR 0,92) jämfört med om kapecitabin ersatt en standardcytostatika (HR 1,62).

Långtidsuppföljning (medianuppföljningstid på 15 år) av FinXX-studien där man adderade kapecitabin till standard taxan- och antracyklinbaserad cytostatika bekräftade överlevnadsvinst av kapecitabintillägget vid trippelnegativ bröstcancer [820].

15.3.6 Platinabaserade regimer

Sammanfattning

Postoperativ behandling med karboplatin-paklitaxel har visat sig i en randomiserad studie med asiatisk population förlänga 5 års sjukdomsfri överlevnad med en absolut vinst på 6,2 %, men inte total överlevnad (++).

Platinabaserad cytostatikabehandling har visat sig vara effektiv som preoperativ behandling vid trippelnegativ bröstcancer. Den potentiella nyttan av platinabaserad cytostatikabehandling som postoperativ behandling vid trippelnegativ bröstcancer är mindre bra studerat.

Det finns för närvarande en randomiserad studie som undersökte om postoperativ behandling med karboplatin-paklitaxel x 6 var mer effektiv än standardregim med FEC x 3 följt av docetaxel x 3 hos patienter med trippelnegativ bröstcancer [821]. I studien inkluderades 647 patienter och man såg en förbättring i sjukdomsfri överlevnad med platinabaserad behandling (5 års sjukdomsfri överlevnad 86,5 % vs 80,3 %, HR 0,65, 95 % KI 0,44–0,96) utan någon statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad (HR 0,71, 95 % KI 0,42–1,22). Studien inkluderade dock endast asiatisk population vilket kan påverka generaliserbarhet av resultaten.

15.3.7 Genexpressionsanalys inför cytostatikabehandlingsval

Sammanfattning

- Genexpressionsanalys bör utföras hos postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling (++++).
- Genexpressionsanalys kan övervägas hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1–3 positiva lymfkörtlar som bedöms som intermediär risk (grad 2 och intermediärt Ki67) inför val av cytostatikabehandling (++).
- Det finns två tillgängliga plattformar för genexpressionsanalys i Sverige, Oncotype Dx och Prosigna. Den prognostiska rollen av Oncotype Dx har bevisats i randomiserade studier och av Prosigna i retrospektiva analyser av randomiserade studier. Båda plattformarna bedöms som kostnadseffektiva för svenska förhållanden. Vid val av Oncotype Dx skickas vävnadsprov till USA för analys, vilket kräver en bedömning av de juridiska frågorna och relaterade risker för hantering av personuppgifter (Medicintekniska Produktrådet hänvisar till varje region som bör göra den bedömningen). Analys med Prosigna ger också biologisk information om tumöregenskaper (luminal A eller B) som inte är möjligt med Oncotype Dx.
- Vid användning av Oncotype Dx som genexpressionsanalys hos postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer rekommenderar man inte cytostatikabehandling vid recurrence score (RS) < 26 (+++).
- Vid användning av Oncotype Dx hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1–3 positiva lymfkörtlar som bedöms som intermediär risk (grad 2 och intermediärt Ki67), rekommenderar man inte cytostatikabehandling vid RS < 26 (++).
- Vid användning av Prosigna som genexpressionsanalys för att stödja beslut om cytostatikabehandling kan man förlita sig på antingen risk of recurrence (ROR) score (+++) eller subtypning till luminal A eller B (++). Vid användning av ROR talar en score

på > 60 för cytostatikabehandling, medan vid score 41–60 behöver man ta hänsyn till andra etablerade prognostiska faktorer inför behandlingsval (++).

Olika kommersiella genexpressionsanalyser har utvecklats under de senaste åren i ett försök att kunna kategorisera patienter inom olika molekylärbaserade prognostiska profiler som eventuellt skulle kunna ha betydelse i prediktivt syfte för cytostatikabehandling. ASCO har publicerat rekommendationer om befintliga kommersiella genexpressionsanalyser och deras potentiella kliniska nytta [822]. NICE har också publicerat rekommendationer där man dessutom har tagit hänsyn till hälsoekonomiska aspekter [823]. Här kommer man att diskutera de genexpressionsanalyserna med bäst evidens i nuläget i relation till den kliniska nyttan och som finns som kommersiella produkter i Europa.

Oncotype Dx 21-gen recurrence score (RS) baseras på expressionsanalys av 21 gener som leder till en score 0–100. Den är den mest validerade metoden för den prognostiska betydelsen, medan metodens prediktiva värde är inte lika väl validerat [824]. Det finns visst stöd från randomiserade data om ett potentiellt värde av RS att identifiera patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer som inte får nytta av postoperativ cytostatikabehandling. I TAILORx randomiserade studie ingick 10 273 patienter med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer, och de som hade RS 11–25 (6 711 patienter) blev randomiserade till antingen standard postoperativ behandling med cytostatika och sedan endokrin behandling, eller enbart endokrin behandling [825]. Man såg ingen skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad mellan grupperna. Däremot såg man i en sekundär analys av studien att det finns en signifikant interaktion avseende risk för fjärrmetastasering med ålder och RS, där man noterade en signifikant lägre risk för fjärrmetastaser hos kvinnor < 50 år med RS 16–25 när man gav cytostatika [826]. I PlanB-studien inkluderade man N+ eller högrisk N0 HER2-negativ bröstcancer för att undersöka om docetaxel + cyklofosfamid var minst lika effektivt som taxan- och antracyklinbaserad cytostatikabehandling. Vid ER-positiv sjukdom gjorde man RS och vid RS ≤ 11 avstod man från cytostatikabehandling. Sjukdomsfri överlevnad för den gruppen var hög trots att det fanns patienter med N+ i den [827]. Nyligen presenterade man data från randomiserade studien RxPONDER som inkluderade 5 015 patienter med N+, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer och RS < 26 som blev randomiserade till antingen cytostatika och sedan endokrin behandling eller enbart endokrin behandling [828]. Efter medianuppföljning på 5 år kunde man inte se någon statistiskt signifikant skillnad i iDFS hos postmenopausala kvinnor som fick cytostatikabehandling eller inte (5 års iDFS 91,9 % vs 91,6 %), medan det fanns en statistiskt signifikant skillnad i iDFS med tillägg av cytostatikabehandling hos premenopausala kvinnor (5 års iDFS 94,2 % vs 89,0 %). Det finns således visst stöd från randomiserade data om det prediktiva värdet av Oncotype Dx hos patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1–3 positiva lymfkörtlar, fast det finns en större osäkerhet jämfört med randomiserade data för lymfkörtelnegativ bröstcancer med tanke på kortare uppföljningstid av RxPONDER jämfört med TAILORx.

Den hälsoekonomiska utvärderingen av Oncotype Dx för svenska förhållanden har visat att analysen är kostnadseffektiv jämfört med enbart klinisk-patologisk bedömning för val av cytostatikabehandling hos patienter som bedöms ha nytta av genexpressionsanalys enligt gällande vårdprogram Hälsoekonomisk bedömning av Oncotype DX vid bröstcancer.

Mammaprint (Amsterdam 70-gen signatur) är en metod där man analyserar mRNA-uttryck av 70 gener för att kategorisera ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer till låg- eller högriskgrupp. Den metoden har en prognostisk roll som är validerad fast i mindre utsträckning än Oncotype Dx [824]. I en randomiserad studie (MINDACT) försökte man undersöka Mammaprints

prediktiva roll genom att randomisera patienter med diskrepans mellan den kliniska bedömningen och Mammaprintresultatet (hög klinisk risk/låg genomisk risk och låg klinisk risk/hög genomisk risk) till cytostatikabehandling eller inte [140]. Man kunde se att för gruppen med hög klinisk risk/låg genomisk risk var prognosen generellt bra men en viss tilläggseffekt av cytostatikabehandling kunde ändå ses. En liknande trend kunde man se vid klinisk risk/hög genomisk risk. I en explorativ analys av MINDACT-studien kunde man se att tilläggseffekten av cytostatikabehandling i gruppen med hög klinisk risk/låg genomisk risk var mer påtaglig hos kvinnor yngre än 50 år medan lymfkörtelstatus inte verkade påverka resultatet [829]. Sammanfattningsvis kunde man inte se i MINDACT-studien att Mammaprint har något prediktivt värde vid val av cytostatikabehandling generellt, men det kan finnas ett visst prediktivt värde för kvinnor > 50 år med hög klinisk risk där en låg genomisk risk enligt Mammaprint kan identifiera en subgrupp med liten tilläggseffekt av cytostatika.

Prosigna och risk of recurrence score (ROR) använder 50 gener för att göra en molekylär kategorisering av bröstcancer till luminal A eller B, och en algoritm med molekylär subtypning samt tumörstorlek leder till en ROR score. I en poolad analys av 2 postoperativa studier (ABCSG-8 och ATAC) kunde ROR score identifiera subgrupper med N0 eller N+, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med låg risk för återfall där cytostatikabehandling kanske inte har någon större nytta [830]. Liknande resultat kunde man se i en populationsbaserad studie från Danmark som inkluderade 1 163 patienter med N0 och 779 patienter med N1 ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer [831]. Prosigna verkar således ha en prognostisk roll fast utan validering i prospektiva studier så länge medan metodens förmåga att kategorisera tumörer till luminal A eller luminal B gör den lockande för användning i klinisk praxis. Den pågående OPTIMA-studien testar Prosignas prediktiva roll hos ER-positiva, HER-negativa bröstcancerpatienter med eller utan lymfkörtelmetastaser.

Den hälsoekonomiska utvärderingen av Prosigna för svenska förhållanden har visat att analysen är kostnadseffektiv jämfört med enbart klinisk-patologisk bedömning för val av cytostatikabehandling hos patienter som bedöms ha nytta av genexpressionsanalys enligt gällande vårdprogram Hälsoekonomisk bedömning av Prosigna vid bröstcancer.

EndoPredict är en metod där man analyserar mRNA-uttryck av 8 cancergener, 3 referensgener och 1 kontrollgen, vilket leder till en score 0–15 och en gruppindelning till låg- och högriskgrupp. I retrospektiva analyser av prospektiva studier kunde man se att metoden har prognostisk roll med möjlighet till att identifiera patienter med ER-positiv, HER-negativ bröstcancer med väldigt låg risk för återfall inklusive risk för sena återfall [778, 832]. Ingen prospektiv validering av metoden är publicerad än.

I en explorativ analys av ATAC-studien jämförde man det prognostiska värdet av dessa olika genexpressionsmetoder hos 774 postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer [780]. Man kunde se att alla metoder har prognostiskt värde, men Prosigna och EndoPredict har ett starkare prognostiskt värde jämfört med RS. Ett intressant resultat i denna studie var att det prognostiska värdet av genexpressionsanalyser var starkare för N0- än för N+-sjukdom.

Medicintekniska Produktrådet (MTP-rådet) har utvärderat Oncotype Dx och Prosigna och rekommenderar att båda plattformarna kan användas inför beslut om postoperativ cytostatikabehandling av kvinnor med bröstcancer när det finns osäkerhet om nyttan med behandling. Man lyfter däremot behovet av att varje region får göra sin egen bedömning av de juridiska frågorna och de relaterade riskerna som uppstår vid användning av Oncotype Dx, med tanke på att vävnadsprov skickas till USA för analys. MTP-rådet rekommenderar att för

närvarande avstå användning av produkterna EndoPredict och MammaPrint på grund av avsaknad av efterfrågat underlag (https://janusinfo.se/download/18.510ef4417d14cc072fc7d8f/1643036086386/MTP-r%C3%A5dets%20rekommendation%20prognostiska%20plattformar.pdf).

Sammanfattningsvis verkar alla kommersiella genexpressionsanalyser ha en prognostisk betydelse för patienter med ER-positiv, HER2-negativ sjukdom. För Oncotype Dx och Mammaprint är prognostiska betydelsen validerad i prospektiva studier, medan valideringen av Prosigna och EndoPredict baseras på retrospektiva analyser av prospektiva studier. Metodernas prediktiva värde är dock mer tveksamt och är studerat mest för N0-sjukdom och för Oncotype Dx. Den enda metoden som ger möjlighet till att kategorisera tumörer till luminal A eller B utifrån genexpressionsanalys är Prosigna, vilken på sikt kan ha betydelse för behandlingsval i klinisk praxis.

15.3.8 Ledtider för cytostatikabehandling

Rekommendationer

- Varje 4-veckorsperiod av fördröjning av cytostatikabehandlingsstart ger en relativ riskökning på 5 % för återfall och 8 % för dödlighet (B). Den negativa effekten är större vid bröstcancer med hög återfallsrisk (C).

Inom bröstcancersjukvård är den vanligaste definitionen på ledtid för cytostatikabehandling tiden från operation till start av cytostatikabehandlingen. En metaanalys omfattande 8 studier av hög kvalitet [833] visade att varje 4-veckorsperiod gav en relativ riskökning på 5 % för återfall och 8 % för total dödlighet [834]. Den största retrospektiva studien som undersökte start av cytostatikabehandling i relation till prognosen publicerades efter metaanalysen och inkluderade 24 843 patienter som delades in i 4 grupper efter tiden till start av cytostatikabehandlingen: ≤ 30 dagar, 31–60 dagar, 61–90 dagar samt ≥ 91 dagar [835]. Man kunde inte bekräfta resultatet av metaanalysen i hela kohorten, men man såg en tydligt försämrad bröstcancerspecifik och total överlevnad vid start av behandling > 90 dagar från kirurgi och en trend till försämrad överlevnad från > 60 dagar vid HER2-positiv bröstcancer och > 30 dagar vid trippelnegativ bröstcancer.

Inom den satsning på kortare väntetider som lanserats av regeringen i samverkan med regionerna i form av standardiserade vårdförlopp, har en expertgrupp fastlagt att väntetiden från operation av bröstcancer till start av postoperativ behandling med cytostatika ska vara högst 24 kalenderdagar.

15.4 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling

15.4.1 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling för HER2-positiv primär bröstcancer

Sammanfattning

- Tillägg av trastuzumab till standard-cytostatikabehandling med antracyklin och taxan ger en absolut minskning av 10 års återfallsrisk på 9 % och dödlighet på 6,5 % (++++).
- Ett års behandling med trastuzumab ger en relativ minskning av risken för återfall med 19 % och risken för total dödlighet med 22 % jämfört med kortare behandling (9 veckor eller 6 månader) (++++).
- Paklitaxel veckovis x 12 tillsammans med trastuzumab i 1 år till patienter med < 3 cm HER2-positiv bröstcancer leder till en väldigt låg risk för 3-årsåterfall på cirka 2 % (+++).
- 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 antracyklinkombination (+++).
- Tillägg av postoperativ pertuzumab till ovanstående standardbehandlingar ger en statistiskt signifikant men modest förbättring av den 3 års invasiva sjukdomsfria överlevnaden med 2,8 % i hela populationen och 4,9 % i N+. Man ser ingen skillnad i totalöverlevnaden (+++).
- Tillägg av postoperativ neratinib i 1 år efter avslutad postoperativ trastuzumab ger en förbättrad 5 års invasiv sjukdomsfri överlevnad på 2,5 % jämfört med placebo (90,2 % vs 87,7 %) (+++).

Rekommendationer för HER2-positiv primär bröstcancer

- Patienter med säkerställd HER2-positivitet (se kapitel 9) bör erbjudas 1 års postoperativ behandling med trastuzumab (A).
- För vissa patienter med i övrigt mycket gynnsam prognos, såsom ≤ 5 mm ER-positiv och grad 1–2, är det efter avvägning mot risken för biverkningar och samsjuklighet rimligt att avstå från trastuzumab (B).
- Om man ska erbjuda tilläggsbehandling med trastuzumab ska patienten i princip få tilläggsbehandling med cytostatika. Trastuzumab ges i första hand samtidigt med taxan.
- Vid lågriskpatienter (T1N0 med gynnsam prognos) eller äldre patienter bör man överväga behandling med paklitaxel 80 mg/m^2 x 12 tillsammans med trastuzumab var 3:e vecka x 17.
- Om patienten bedöms ha förhöjd risk för hjärtsjukdom kan docetaxel 75 + karboplatin (6AUC) x 6 kombineras med trastuzumab (B).
- Enbart trastuzumab tillsammans med endokrin behandling är inte indicerat, eftersom det inte finns någon dokumentation av tilläggsbehandling med trastuzumab utan tillhörande cytostatikabehandling (A).

- Patienter med hög risk för återfall (N4 ±) som inte har fått preoperativ behandling (se kapitel 12) kan man på individuell basis diskutera om tillägg av pertuzumab enligt Aphinity-studien (B).
- Hos patienter med högrisk (T2–3 eller N+) HR-positiv, HER2-positiv bröstcancer som inte har fått preoperativ eller postoperativ behandling med dubbel HER2-blockad eller postneoadjuvant behandling med T-DM1 kan man överväga förlängd anti-HER2-behandling med neratinib i 1 år. Patienterna ska starta behandlingen inom 1 år efter avslutad behandling med trastuzumab (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).

15.4.1.1 Bakgrund

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 HER2-negativa [836].

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 [837]. 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 [838].

De första studierna med T som tillägg till postoperativa cytostatika vid primärt operabel bröstcancer publicerades 2005, och data från 8 randomiserade studier avseende T i den postoperativa situationen har sammanfattats i en systematisk översikt [839]. Metaanalysen omfattar totalt 12 000 patienter varav 9 945 ingick i huvudanalysen avseende total överlevnad, där tillägg av T utöver sedvanlig cytostatikabehandling gav en riskminskning motsvarande HR 0,66 (0,57–0,77). Motsvarande resultat för sjukdomsfri överlevnad var HR 0,6 (0,5–0,71). I författarnas exempel för en HER2-positiv medelriskgrupp motsvarar riskminskningen för total respektive sjukdomsfri överlevnad en förbättring på 9 % respektive 11 % i absoluta tal vid 3 års medianuppföljning.

Vid 11 års medianuppföljning av HERA-studien finner man att den relativa riskreduktionen av 1 års trastuzumab är likvärdig för patienter med ER-negativ och ER-positiv sjukdom. Trots crossover efter den första analysen har man kliniskt och statistiskt signifikanta behandlingseffekter för tilläggsbehandling med trastuzumab, HR för sjukdomsfri respektive total överlevnad var 0,76 respektive 0,74 [840]. Vid 12 års uppföljning var den absoluta överlevnadsvinsten 6 %, 79 % vs 73 %. Inget tilläggsvärde sågs för 2 års postoperativ trastuzumabbehandling [840].

EBCTCG har nyligen publicerat en individuell-patient metaanalys av 7 randomiserade studier med trastuzumab vid tidig bröstcancer, och man såg att trastuzumabtillägget ledde till en absolut minskning av 10 års återfallsrisk med 9 %, en minskning på 6,4 % av bröstcancerdödlighet och 6,5 % av total dödlighet. Den relativa nyttan av trastuzumabtillägget var liknande för ER-positiv och ER-negativ bröstcancer [841].

I de randomiserade studierna har inga kvinnor med lymfkörtelnegativa tumörer ≤ 10 mm inkluderats. Några retrospektiva studier ger ett visst stöd för användande av trastuzumab i kombination med cytostatika hos patienter med små lymfkörtelnegativa tumörer [842-845].

I APT-studien som var en fas 2-studie utan kontrollarm undersökte man om det var möjligt att deeskalera onkologisk behandling hos patienter med lågrisk HER2-positiv bröstcancer (tumörstorlek < 3 cm) genom att ge paklitaxel veckovis x 12 och trastuzumab i 1 år. 3 års invasiv bröstcancerfri överlevnad var 98,7 %, vilket innebär en utmärkt tidig prognos för de patienterna trots deeskalerad behandling [846]. I ATEMPT-studien undersökte man om postoperativ behandling med 1 års T-DM1 var effektiv hos patienter med lågrisk HER2-positiv bröstcancer med mindre risk för kliniskt relevanta biverkningar än veckovis paklitaxel-trastuzumab. I en studiekohort på 497 patienter kunde man inte bekräfta att postoperativ T-DM1 var mindre toxisk än veckovis paklitaxel-trastuzumab, men 3 års invasiv sjukdomsfri överlevnad för T-DM1-armen var utmärkt (97,8 %, 95 % KI 96,3–99,3) [847].

15.4.1.2 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 vänsterkammarfunktion (LVEF) inför och under behandling med trastuzumab.

I HERA-studien var hjärtpåverkan (minskad LVEF) 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 [840].

I FinHer-studien som innehöll 9 veckors T finns det inga uppgifter om någon allvarlig hjärtsvikt, men 3,5 % utvecklade systolisk dysfunktion [848].

I PHARE-studien [849] noterades att signifikant fler patienter i 1-årsarmen drabbades av hjärtsvikt/LVEF-minskning, 5,7 % jämfört med 1,9 % i 6-månadersgruppen.

15.4.1.3 Behandlingens längd

Med dagens kunskapsläge är det uppenbart att standardbehandlingstiden är 1 års tilläggsbehandling med T.

HERA-studien som flera svenska centrum 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 sedan och visade att den sjukdomsfria överlevnaden förbättrades med tillägg av T [850]. Den första publikationen från HERA-studien där man rapporterade att den sjukdomsfria överlevnaden inte skiljde sig för 1 års postoperativ trastuzumab jämfört med 2 års trastuzumab hade 8 års medianuppföljning [851].

I HERA-studiens 11-årsuppföljning sågs inget tilläggsvärde av 2 års postoperativ trastuzumabbehandling [840].

Ytterligare en studie (PHARE) som undersöker olika durationer av T har publicerats [849]. Studien inkluderade 3 384 patienter med HER2-positiv bröstcancer som randomiserades mellan postoperativa cytostatika och tillägg av T i 6 eller 12 månader. HR för sjukdomsfri överlevnad var 1,28 (med 95 % KI 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.

I en italiensk studie, Short-HER, jämförde man 9 veckor av postoperativ T versus 1 år [852]. Vid 5 års medianuppföljning av de 1 253 patienterna var den sjukdomsfria överlevnaden 87,5 % för standardarmen vs 85,4 % för den korta behandlingsarmen (HR 1,13, 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 1 års total behandling. SOLD-studien rekryterade 2 176 patienter från 63 centrum i 7 länder, med stort bidrag från Sverige, främst Uppsala-Örebroregionen, mellan 3 januari 2008 och 16 december 2014 [853]. 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 tillägg 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 % KI 1,12–1,72) för den experimentella armen. Det fanns en trend att 9 veckors trastuzumabbehandling gick sämre avseende sjukdomsfri överlevnad (HR 1,36, 90 % KI 0,98–1,89). I en predefinierad subgruppsanalys framkom att docetaxel givet i dosen 100 mg/m^2 jämfört med 80 mg/m^2 kroppsyta var ”bättre” (HR 0,67, 90 % KI 0,41–1,10). Fynden avseende betydelsen av docetaxeldos bekräftar den tidigare publicerade randomiserade metastasstudien; 60, 75 och 100 mg/m^2 av docetaxel givet var 3:e vecka jämfördes. Man påvisade ett statistiskt signifikant samband mellan docetaxeldos och remission och tid till progression [806]. Slutligen är det på plussidan i SOLD-studien 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) [853].

I PERSEPHONE-studien inkluderade man 2 089 patienter som blev randomiserade till 6 versus 12 månaders behandling med T. I den studien kunde man bevisa non-inferiority av 6 månaders behandling med en 4 års sjukdomsfri överlevnad på 89,4 % för 6 månader versus 89,8 % för 12 månader (HR 1,07, 95 % KI 0,93–1,24) [854].

I en metaanalys av 5 studier (11 381 patienter) som undersökte 1-årsbehandling med trastuzumab vs kortare behandling (9 veckor eller 6 månader) noterade man en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad med 1-årsbehandlingen [855]. Som förväntat var risken för hjärttoxicitet lägre vid kortare behandling (RR 0,4). Liknande resultat kunde man se i en studie-level metaanalys som gjordes av EBCTCG där 1-årsbehandling var associerad med lägre återfallsrisk än kortare behandling [841].

15.4.1.4 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 [856]. 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 preoperativ epirubicinbaserad behandling vid lokalt avancerad bröstcancer kan

inte utvidgas till den postoperativa behandlingen, eftersom risknivån vid LABC i regel är väsentligt högre vilket bör anses rättfärdiga en potentiellt ökad risk för hjärtpåverkan.

15.4.1.5 Trastuzumab tillsammans med platinumbaserade cytostatika

BCIRG 006-studien [857] är av särskilt intresse eftersom det är den enda studien som innehåller en antracyklinfri 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 3:e arm med AC x 4 → docetaxel x 4 med T i 1 år som startades samtidigt med docetaxel. Det fanns ingen skillnad i effekt mellan de 2 T-armarna men incidensen av klinisk hjärtsvikt var 2 % för AC → D + T, 0,7 % för AC → D och 0,4 % för DC + T [857].

15.4.1.6 Trastuzumab med eller utan lapatinib

Lapatinib (L) är en liten molekyl som har visad effekt mot metastaserad HER2-positiv bröstcancer i kombination med kapecitabin. I en studie med HER2-positiv primärt opererad bröstcancer randomiserades patienterna till 4 olika alternativ: Cytostatika + T i 1 år, cytostatika + L i 1 år samt 2 armar cytostatika + T och L i 1 år. ALTTO-studien med 8 381 randomiserade patienter fick modifieras efter den första interimsanalysen; alla patienter i lapatinibarmen erbjöds att få 1 år med postoperativ trastuzumab [283]. 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 [858].

15.4.1.7 Trastuzumab med eller utan 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 postoperativ cytostatikabehandling och trastuzumab med eller utan pertuzumab; 63 % hade lymfkörtelpositiv sjukdom och 36 % HR-negativ sjukdom [282]. Alla patienter hade centralt verifierad HER2-amplifierad sjukdom [282]. 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 % KI 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 fick trastuzumab (HR 0,89, 95 % KI 0,66–1,21, p = 0,47). Den absoluta nyttan av tillägget till pertuzumab inskränker sig till någon enstaka procent mellan 0,9 % och 2,8 % med större vinst vid N4±-sjukdom. Nyligen presenterade man en 2:a interimsanalys av Aphinity-studien med median uppföljningstid på 74,1 månader [859]. I den analysen kunde man se att den absoluta vinsten i invasiv sjukdomsfri överlevnad med tillägg av pertuzumab var 4,5 % (87,9 % vs 83,4 %, HR, 0,72, 95 % KI 0,59–0,87) för N+-patienter medan man inte kunde se någon nytta alls för N-patienter (HR 1,02, 95 % KI 0,69–1,53). Vinsten med pertuzumab vid N+-sjukdom var signifikant oavsett ER-status. Man kunde dock inte se någon signifikant skillnad i överlevnad vid denna analys (HR 0,85, 95 % KI 0,67–1,07).

Långtidsuppföljningen efter 11 år av HERA-studien visade vid denna uppföljning en likvärdig återfallsfrekvens hos patienter med ER-positiv respektive ER-negativ sjukdom [840]. 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 inte generellt bör rekommendera postoperativ pertuzumab som tillägg till postoperativ trastuzumab, men för individer med högriskkriterier (förslagsvis patienter med 4 eller fler positiva axillymfkörtlar) bör man på enskild patientbasis diskutera möjligheterna att erbjuda postoperativ pertuzumab ad modum Aphinity-studien. Postoperativ behandling med pertuzumab är godkänd av EMA som postoperativ behandling hos patienter med hög risk för återfall och rekommenderas av NICE, den engelska motsvarigheten till TLV, till patienter med lymfkörtelpositiv bröstcancer [860]. Dock rekommenderar NT-rådet inte pertuzumab som postoperativ behandling med tanke på kostnader i relation till nytta. I en analys av registerdata från Uppsala-Örebroregionen kunde man se att 5-årsöverlevnaden hos patienter med N4+ HER2-positiv bröstcancer som fick standardbehandling med cytostatika och trastuzumab var 78,3 % jämfört med 91,8 % för patienter med N1-sjukdom respektive 95,8 % för patienter med N0-sjukdom. Det behövs således nya behandlingsstrategier för patienter med HER2-positiv N4+-bröstcancer för att förbättra prognosen, och pertuzumab skulle därför kunna vara en tänkbar behandlingsmöjlighet. Den senaste uppdateringen av Aphinity-studien visar en tydlig vinst med pertuzumabtillägg avseende invasiv sjukdomsfri överlevnad för lymfkörtelpositiv sjukdom, vilket stödjer vårdprogrammets rekommendation om att det kan finnas fall där postoperativ pertuzumab bör övervägas. 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 preoperativ behandling i enlighet med beskrivningen i kapitel 12.

Den potentiella effekten av pertuzumabtillägget för att se om det går att minska längden av anti-HER2-behandling testar man i en randomiserad studie som är en fortsättning av SOLD-studien [853]. Studien är finsk men flera sjukhus i Sverige deltar och man randomiserar patienter till antingen dubbel HER2-blockad (pertuzumab + trastuzumab) tillsammans med docetaxel x 3 och sedan EC x 3 (experimentell kort arm) eller trastuzumab tillsammans med docetaxel x 3 och sedan EC x 3 och därefter trastuzumab i sammanlagt 1 år (standardarm).

15.4.1.8 Neratinib efter postoperativ behandling med trastuzumab

Neratinib är en peroral irreversibel pan-HER-tyrosinkinashämmare [861].

Läkemedlet har studerats i en fas 3 randomiserad studie som utvidgad postoperativ behandling hos patienter med HER2-positiv bröstcancer efter behandling med trastuzumab [862]. I studien randomiserades 2 840 patienter med initialt stadium 1–3 bröstcancer (efter februari 2010 enbart stadium 2–3) som var färdiga med postoperativ trastuzumab upp till 1 år till antingen neratinib 240 mg per dag i 12 månader eller placebo. Efter 5,2 års medianuppföljningstid kunde man se en signifikant förbättrad invasiv sjukdomsfri överlevnad i neratinibarmen med 3,5 % (90,2 % vs 87,7 %, HR 0,73, 95 % KI 0,57–0,92). Det finns inga data om den totala överlevnaden än. I en subgruppsanalys baserad på hormonreceptorstatus kunde man se att neratinib ledde till en HR på 0,60 avseende sjukdomsfri överlevnad vid hormonreceptorpositiv sjukdom.

I den finala analysen av studien var iDFS-frekvensen 90,8 % (95 % KI 88,1–93,0) i neratinibgruppen och 85,7 % (95 % KI 82,6–88,3) i placebogruppen av patienter med luminal bröstcancer och trastuzumabbehandling < 1 år, vilket motsvarar en varaktig absolut nytta på 5,1 % (HR 0,58, 95 % KI 0,41–0,82). En numeriskt högre men statistiskt icke-signifikant

överlevnadsvinst kunde ses i denna grupp (absolut vinst på 2,1 %; HR 0,79, 95 % KI 0,55–1,13) [863].

Neratinibbehandling var kopplad till en betydligt ökad risk för diarréer av grad 3-karaktär (40 % vs 2 %) vilket ledde till dosminskningar hos 372 patienter (26 %). I den studien var profylaktisk behandling med loperamid inte obligatorisk, vilket har visats minska både risken och allvarlighetsgraden av diarréer [864]. Mot denna bakgrund initierades CONTROL, fas 2-studien. CONTROL-studien är den öppna, sekventiella kohorten, fas 2-studien (NCT02400476) som undersökte effekten av olika antidiarréstrategier mot neratinibassocierad diarré. Initiala kohorter inkluderade loperamidprofylax ensam eller med budesonid (en lokalt verkande kortikosteroid som används för inflammatoriska gastrointestinala tillstånd) eller kolestipol (en gallsyrabindning) kombinerat från behandlingsstarten med neratinib 240 mg/dag fulldos. Två ytterligare kohorter som undersöker modifierad neratinibdos med eskaleringsregimer lades därefter till. Den veckovisa dos-eskaleringsregimen (DE1) börjar med att neratinib administreras med 120 mg dagligen under vecka 1, eskaleras till 160 mg dagligen under vecka 2, och till 240 mg dagligen från vecka 3 upp till 1 år; dos-eskaleringsregimen varannan vecka (DE2) börjar med 160 mg dagligen neratinib under de första 2 veckorna, eskalerar till 200 mg under vecka 3 och 4 för att nå hela dosen av 240 mg neratinib från vecka 5. I båda dos-eskaleringskohorterna administreras loperamid efter behov till maximal dos på 16 mg/dag. Det primära effektmåttet i CONTROL-studien är incidensen av diarré av grad 3. Slutresultatet visade lägre incidens av diarré av grad 3 jämfört med ExteNET i alla undersökta kohorter (loperamid 30,7 %, budesonid plus loperamid 28,1 %, kolestipol plus loperamid 20,6 %, kolestipol plus vid behov loperamid 32,7 %, neratinib veckodosupptrappning 13,3 % (DE1) och neratinib upptrappning 27,4% (DE2)). Diarrérelaterade utsättningar i CONTROL-studien observerades hos 20,4 % vid loperamidanvändning, 10,9 % med budesonid plus loperamid, 3,7 % med kolestipol plus loperamid, 7,7 % med kolestipol plus vid behov loperamid, 3,3 % med DE1 och 6,5 % med DE2. Dessa slutliga resultat från CONTROL-studien visar förbättrad tolerabilitet av neratinib med alla diarréprofylax-strategier och tyder på att neratinib DE1 med loperamid vid behov gör det möjligt för patienter att fullfölja neratinibbehandling [865, 866]. Utifrån data från CONTROL-studien rekommenderas antingen profylaktisk behandling med läkemedel mot diarréer (loperamid) i 1–2 månader eller eskalering enligt DE1 av CONTROL-studien med loperamid vid behov i Nationella regimbiblioteket.

Neratinib är godkänt av EMA med indikation att övervägas som utvidgad postoperativ behandling hos patienter med HER2-positiv och hormonreceptorpositiv bröstcancer inom 1 år efter att de är färdiga med postoperativ trastuzumabbehandling. Läkemedlet ingår i högkostnadsskyddet för utökad postoperativ behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumabbaserad postoperativ behandling för mindre än ett år sedan.

15.4.2 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling med CDK 4/6-hämmare

Sammanfattning

- Hos patienter med HR-positiv, HER2-negativ, stadium II/III bröstcancer, förbättrar postoperativ palbociklib i 2 år som tillägg till endokrin behandling inte invasiv sjukdomsfri överlevnad (+++).
- Hos patienter med HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer med kvarvarande viabel sjukdom efter preoperativ behandling, förbättrar postneoadjuvant palbociklib i 1 år som tillägg till endokrin behandling inte invasiv sjukdomsfri överlevnad (+++).
- Hos patienter med högrisk (definierad som > 3 positiva lymfkörtlar eller 1–3 lymfkörtlar plus en av följande: Ki67 20 % eller grad 3 eller T3–4) HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer, leder postoperativ abemaciklib i 2 år till en förbättring av 2 års invasiv sjukdomsfri överlevnad med 3,5 % (92,2 % vs 88,7 %) (+++).

Rekommendation

- Postoperativ behandling med abemaciklib i 2 år som tillägg till endokrin behandling bör övervägas hos patienter med luminal bröstcancer som bedöms som högrisk för återfall enligt följande kriterier:
  - > 3 positiva lymfkörtlar
  - 1–3 positiva lymfkörtlar och en av följande: grad 3 eller T3–4.

CDK 4/6-hämmare har en etablerad roll vid behandling av patienter med metastaserad HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer (se kapitel 18). Konceptet med tillägg av CDK 4/6-hämmare till endokrin behandling har också testats i postoperativ situation med delvis motstridiga och något svårtolkade resultat.

I PALLAS-studien randomiserade man 5 760 patienter med HR-positiv, HER2-positiv, stadium II/III bröstcancer till palbociklib i 2 år eller placebo tillsammans med endokrin behandling. Studien stoppades efter den andra interimsanalysen (medianuppföljning 23,7 %) eftersom man inte skulle kunna bevisa någon förbättring av prognosen med palbociklib (3 års iDFS 88,2 % för palbociklib vs 88,5 % för placebo). Det var 42 % av patienterna som inte kunde fullfölja 2 års behandling med palbociklib p.g.a. biverkningar [867].

Palbociklib har också testats som postneoadjuvant behandling i PENELOPE-B-studien med negativa resultat som i PALLAS. I PENELOPE-B-studien randomiserades 1 250 patienter som inte fick pCR efter preoperativ behandling till palbociklib i 1 år eller placebo som tillägg till endokrin behandling. För att inkluderas i studien krävde man också att patienterna hade en högrisksjukdom med antingen en clinical pathological staging-estrogen receptor grading score ≥ 3 eller 2 och ypN+. Efter medianuppföljning på 42,8 månader kunde man inte se någon statistiskt signifikant skillnad i invasiv sjukdomsfri överlevnad (HR 0,93, 95 % KI 0,74–1,17) och inte heller i total överlevnad (HR 0,87, 95 % KI 0,61–1,23) [867].

Till skillnad från resultaten från studierna PALLAS och PENELOPE-B som var negativa, är de preliminära resultaten av monarchE-studien positiva. I monarchE-studien randomiserades

patienter med HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer till 2 års postoperativ behandling med abemaciklib eller placebo som tillägg till endokrin behandling. Studiekohorten bestod av patienter med hög risk för återfall definierad som > 3 positiva lymfkörtlar eller 1–3 lymfkörtlar plus en av följande: Ki67 20 % enligt central granskning eller grad 3 eller T3–4. Totalt 5 637 patienter inkluderades i studien och i interimsanalysen kunde man se att abemaciklibtillägget ledde till en förbättrad 2 års invasiv sjukdomsfri överlevnad (92,2 % vs 88,7 %; HR 0,75, 95 % KI 0,60–0,93). Det är värt att påpeka att medianuppföljningen i denna analys var 15,5 månader, vilket innebär att de flesta patienterna (72,8 %) hade en pågående behandling när analysen gjordes [868].

Det finns olika potentiella faktorer som kan förklara dessa motstridiga resultat beträffande CDK4/6-hämmares roll i den postoperativa situationen, såsom skillnader i farmakologiska egenskaper mellan olika CDK 4/6-hämmare, skillnader i studiekohorter och inklusionskriterier, skillnader i biverkningsprofil och antal patienter som avbryter behandlingen på grund av toxicitet.

Baserad på positiva resultat från MonarchE-studien har EMA godkänt abemaciklib som postoperativ behandling vid högrisk luminal bröstcancer (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/verzenios).

15.4.3 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling med PARP-hämmare

Sammanfattning

Hos bröstcancerpatienter med stadium II/III bröstcancer germline BRCA1- eller BRCA2-mutation som fått postoperativ cytostatikabehandling eller preoperativ cytostatikabehandling utan pCR, leder (postneo)adjuvant olaparib i ett år till en kliniskt och statistiskt signifikant förbättrad 3 års invasiv sjukdomsfri överlevnad med en absolut vinst på 8,8 % (85,9 % vs 77,1 %) jämfört med placebo, samt en överlevnadsvinst på 3,4 % (4 års total överlevnad 89,8 % vs 86,4 %) (+++).

PARP-hämmare är en effektiv behandling hos patienter med metastaserad bröstcancer som har germline BRCA1- eller BRCA2-mutation (se kapitel 18). I pivotala OlympiA-studien som pågick även i Sverige undersökte man om PARP-hämmaren olaparib har någon roll som (postneo)adjuvant behandling hos bröstcancerpatienter med germline BRCA1- eller BRCA2-mutation. I studien ingick två kohorter: preoperativ kohort med HER2-negativa patienter utan pCR efter preoperativ behandling; postoperativ kohort med patienter med stadium II/III trippelnegativ bröstcancer eller HR-positiv, HER2-negativ med > 3 positiva lymfkörtlar. Totalt blev 1 836 patienter randomiserade till olaparib 300 mg x 2 dagligen i ett år eller placebo. Behandlingen initierades efter avslutad strålbehandling (minst 2 veckor och max 12 veckor efter strålbehandling) och kunde ges tillsammans med endokrin behandling för HR-positiv bröstcancer. Postneoadjuvant kapecitabinbehandling enligt CREATE-X-studien var inte tillåtet, eftersom det vid initiation av studien inte var standardbehandling.

Olaparibbehandling ledde till en kliniskt och statistiskt signifikant förbättrad invasiv sjukdomsfri överlevnad med en absolut vinst efter 3 år på 8,8 % (85,9 % vs 77,1 %; HR 0,58, 99,5 % KI 0,41–0,82) samt en vinst avseende fjärrmetastasfri överlevnad på 7,1 % (87,5 % vs 80,4 %; HR 0,57, 99,5 % KI 0,39–0,83). Den preliminära analysen av den totala överlevnaden visade en icke statistiskt signifikant vinst på 3,7 % efter 3 år (92,0 % vs 88,3 %; HR 0,68, 99 % KI 0,44–1,05) [869]. Nyligen presenterades data från en event-driven analys av överlevnad där olaparib ledde till

en förbättrad total överlevnad (HR 0,68, 98,5 % KI 0,47–0,97, p = 0,0009) med en absolut vinst på 3,4 % på 4 år (4 års total överlevnad 89,8 % med olaparib vs 86,4 % utan olaparib) [870].

Resultaten av OlympiA-studien är övertygande avseende vinsten med tillägg av olaparib som (postneo)adjuvant behandling hos patienter med BRCA-mutation och kommer att ändra dagens kliniska praxis. EMA:s samt TLV:s beslut om olaparib i (postneo)adjuvant situation väntas innan implementeringen.

15.5 Postoperativ behandling med bisfosfonater och denosumab

Sammanfattning

- Postoperativ bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse postoperativ behandling för den postmenopausala gruppen ger en statistiskt signifikant minskning av antalet skelettmetastaser (absolut minskning på 2,2 %) samt förbättrar bröstcanceröverlevnaden med absolut förbättring på 3,3 % och totalöverlevnaden med absolut förbättring på 2,3 % (++++).
- Postoperativ bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse postoperativ behandling för den premenopausala gruppen påverkar inte statistiskt signifikant vare sig risken för skelettåterfall eller bröstcancerdödlighet (++++).

Rekommendationer

- Postoperativ bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse postoperativ behandling rekommenderas till postmenopausala patienter med primär lymfkörtelmetastaserande sjukdom oavsett ER-status eller till högrisk lymfkörtelnegativ sjukdom med negativa prognostiska faktorer som motiverar cytostatikabehandling (B). Behandlingslängden rekommenderas till 3 år (se förklarande text) (B).
- Postoperativ bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse postoperativ behandling rekommenderas för närvarande inte till pre- och perimenopausala patienter inklusive patienter som står på GnRH-analog (C).
- Postoperativ behandling med denosumab rekommenderas inte beroende på motstridiga resultat avseende effekten mot bröstcancer (C) och att reboundeffekt kan misstänkas när behandlingen upphör (D).

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 postoperativa 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 postoperativa situationen har studiedata dock varit motsägelsefulla. Vissa studier har visat en gynnsam behandlingseffekt, medan enstaka studier har visat en ogynnsam effekt [871-879].

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 mål: tid till återfall, tid till första händelse och bröstcancerdödlighet i de randomiserade studierna, där bisfosfonatbehandling studerades som tillägg till gängse postoperativ behandling, mestadels bestående av olika cytostatikaregimer [879].

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

I hela studiepopulationen såg man en absolut minskning av skelettåterfall efter 10 år med 1,5 % som var statistiskt signifikant (p = 0,004) [879].

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 % KI 0,60–0,86, p = 0,0002), men ingen minskning av övriga fjärråterfall [879]. För den premenopausala gruppen sågs däremot ingen signifikant minskning av skelettåterfall.

För alla patienter och för de postmenopausala patienterna, i subgruppsanalyserna av återfall, sågs liknande effekter av tablettbehandling med klodronat och gruppen av aminobisfosfonater, mestadels intravenöst zoledronat. Detta är intressant eftersom peroralt givna bisfosfonater i allmänhet har dålig resorption. Ingen signifikant heterogenitet sågs för aminobisfosfonater, dock sågs ingen effekt för pamidronat i peroral beredning och man såg inte heller effekt vid myelombehandling [879]. Effekterna av lägre doser (osteoporosregimer, t.ex. 6 månaders intravenöst zoledronat) jämfört med ”cancerdoser” förfaller likvärdiga. Sammalunda finns ingen säkerställt optimal duration av behandlingen [879]. Biverkningar är i allmänhet ovanliga men den för patienten obehagliga biverkan käkosteonekros synes vara i frekvensen kring 1 % för klodronat, ibandronat och zoledronat intravenöst var 6:e månad, medan mer intensiva regimer med zoledronat synes ha en frekvens kring 2 % [879].

För bröstcancerdödlighet såg man inget i studiepopulationen som helhet (HR 0,91, 95 % KI 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 % KI 0,73–0,93, p = 0,002) motsvarande en absolut effekt vid 10 år på 3,3 % (95 % KI 0,8–5,7). För total dödlighet såg man även en statistiskt signifikant effekt (HR 0,86, 95 % KI 0,77–0,96, p = 0,005) och efter 10 år en absolut effekt med 2,3 % hos den postmenopausala gruppen [879].

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.

Vårdprogrammets rekommendation att avstå från postoperativ bisfosfonatbehandling hos premenopausala kvinnor även om patienterna står på postoperativ behandling med GnRH-analoger, är baserad på att man saknar evidens om en statistiskt signifikant överlevnadsvinst i EBCTCG-metaanalysen och i de 2 randomiserade studier som inkluderade enbart premenopausala kvinnor [770, 880]. Samtidigt klassas bisfosfonater i kategorin B:3 avseende graviditetsklass vilket innebär en potentiell skadlig effekt på reproduktionsprocessen, vilket är ett observandum speciellt för bisfosfonater som har förmåga att ackumuleras i skelettet och kvarstannar i några år efter utsättningen [881].

Innan man inleder bisfosfonatbehandling ska man skaffa sig en uppfattning om patientens tand- och munhålestatus, eftersom bisfosfonater ökar risken för komplikationen käkosteonekros. Vid behov rekommenderas patienten tandläkarkontakt. Risken med den föreslagna regimen, zoledronat intravenöst 4 mg var 6:e månad i 3–5 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.

Vilken typ av bisfosfonat man väljer verkar inte spela någon roll för behandlingseffekt och inte heller behandlingslängd enligt EBCTCG-metaanalysen [879]. Dock är de flesta studierna gjorda med zoledronat intravenöst 4 mg var 6:e månad i 5 år. I en metaanalys baserad på publicerade studier av zoledronat som postoperativ behandling kunde man se att 73 % av de randomiserade patienterna fick zoledronat i 5 år, medan 27 % fick zoledronat i upp till 3 år [882]. Sammantagen evidens av dessa 2 metaanalyser talar för att zoledronat intravenöst har starkare evidens, och en behandlingslängd upp till 3 år verkar vara tillräckligt även om evidensen är starkare för 5 års behandling.

En randomiserad studie undersökte i en head-to-head-jämförelse om behandlingslängd har betydelse för effekten. Totalt randomiserades 3 754 patienter efter 2 års zoledronat 4 mg var 3:e månad (8 infusioner) till antingen ingen mer behandling eller ytterligare 3 års behandling med 4 mg var 6:e månad upp till 5 år (6 ytterligare infusioner). Man kunde inte se någon skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad med 2 års behandling jämfört med 5 års behandling [883]. Däremot var risken för biverkningar (artralgier, skelettsmärtor, trötthet) lägre vid kortare arm. Ett observandum är att 2-årsarmen innebar totalt 32 mg zoledronat, vilket motsvarar 4 års behandling med zoledronat 4 mg var 6:e månad.

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

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 vid dels osteoporos, dels 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 var 6:e månad i 3 år eller placebo. I denna studie fann man en signifikant reduktion av antalet frakturer från 7,2 % placebogruppen till 2,3 % i denosumabgruppen [884].

I FREEDOM-studien randomiserades 7 808 kvinnor enligt ovanstående strategi, men här följdes patienterna i totalt 10 år; innefattande en 7-årig fortsättningsstudie (n = 5 928, 76 % av patienterna). Alla patienterna i fortsättningsfasen år 4–10 fick aktiv behandling med denosumab [885]. 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 [885]. I fortsättningsfasen, 4–10 år, hade man en kumulativ frekvens på 7 % kotfrakturer. De som hela tiden fick denosumab hade årliga incidenssiffror på 1,47–1,28 % [885]. För de som initialt fick placebo var de årliga incidenssiffrorna för nya frakturer år 4–10 0,90–1,58 %. För höftledsfrakturer hänvisas till originalpublikationen [885]. Under pågående denosumabbehandling har man alltså robusta effekter avseende frakturprofylax.

I studien ABCSG-18 randomiserades 3 420 bröstcancerpatienter med pågående postoperativ aromatashämmarbehandling under åren 2006–2013 till denosumab 60 mg eller placebo, subkutan injektion var 6:e månad [886]. Man fann 92 frakturer i denosumabgruppen och i placebogruppen 176, alltså en tydligt positiv behandlingseffekt av denosumab (HR 0,5, KI 0,39–0,65 p < 0,0001) [886].

Nyligen har man publicerat data avseende bröstcancerrelaterade händelser efter medianuppföljningstid 73 månader [887]. 8 års sjukdomsfri överlevnad var 80,6 % i denosumabarmen och 77,5 % i placeboarmen (HR 0,82, 95 % KI 0,69–0,98). Inga fall med käkosteonekros eller atypiska femurfrakturer identifierades.

I D-CARE-studien randomiserade man 4 509 patienter till denosumab 120 mg varje månad i 6 månader och sedan var 3:e månad upp till 5 år eller placebo. Efter medianuppföljning på 67 månader såg man ingen skillnad i skelettmetastasfri överlevnad, sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad [888].

Ett potentiellt reellt bekymmer är att om man avslutar denosumabbehandling får man en snabb benförlust och en ökad frekvens av kotfrakturer, inkluderande information från patienter från FREEDOM-studien [889-892]. Denna typ av snabb benförlust har man inte dokumenterat i motsvarande situation för bisfosfonater, men torde inte inträffa eftersom bisfosfonaterna inlagras i benvävnaden och därigenom har en mycket lång halveringstid.

Ovanstående är tillsammans med motstridiga resultat från randomiserade studier om denosumab hos bröstcancerpatienter anledningar till att tills vidare avvakta med postoperativ denosumabbehandling.

15.6 Metastasscreening hos asymtomatiska patienter

Rekommendationer

- Metastasscreening hos asymtomatiska patienter rekommenderas vid ≥ 4 lymfkörtelmetastaser, vid lokalt avancerad bröstcancer, inför preoperativ behandling hos patienter med klinisk axillmetastasering och vid lokalt eller lokoregionalt återfall (C).
- Metastasscreening är indicerad hos bröstcancerpatienter med symtom eller fynd talande för metastatisk sjukdom (C).
- Bilddiagnostisk standardmetod för metastasscreening är DT thorax-buk-bäcken (C). Andra bilddiagnostiska metoder bör användas vid specifika symtom eller vid tveksamma fynd på den initiala DT-undersökningen (C).

Metastasscreening hos asymtomatiska patienter syftar till att identifiera patienter med metastaserad sjukdom, vilket har klinisk betydelse för både behandlingssvar och prognos. Man bör dock erbjuda metastasscreening hos patienter med större risk för metastaserad sjukdom vid diagnos för att det ska vara en kostnadseffektiv och patientsäker åtgärd.

Nuvarande evidens för metastasscreening hos bröstcancerpatienter kommer från retrospektiva kohortstudier där man analyserar prevalensen av metastaser hos olika subgrupper. I en metaanalys av 22 retrospektiva studier hittade man att den poolade prevalensen av metastaser var 0,2 % hos patienter med stadium 1 bröstcancer och 1,2 % hos de med stadium 2 [893]. Prevalensen av metastaser vid stadium 2 bröstcancer är låg även i bröstcancersubgrupper med aggressiva biologiska egenskaper [894].

Prevalensen av metastaser blir högre vid mer avancerat stadium såsom vid ≥ 4 lymfkörtelmetastaser och vid lokalt avancerad sjukdom (prevalens på 5,6–15,5 %), vilket motiverar metastasscreening hos de patienterna [895-897].

Vid lokalt eller lokoregionalt återfall är risken för synkrona fjärrmetastaser ganska hög. I en populationsbaserad kohortstudie som inkluderade 445 patienter med lokoregionalt återfall identifierade man 120 (27 %) med synkron fjärrmetastasering [477].

Avseende val av bilddiagnostisk metod, finns det för närvarande ingen övertygande evidens för att PET-DT förbättrar prognosen jämfört med konventionella bilddiagnostiska metoder som DT [898]. Således är DT bilddiagnostisk standardmetod vid metastasscreening hos asymtomatiska bröstcancerpatienter medan andra bilddiagnostiska metoder, inklusive PET-DT, bör användas vid specifika symtom eller vid tveksamma fynd på den initiala DT-undersökningen.

KAPITEL 16

Bröstcancer och graviditet

16.1 Bröstcancer under graviditet

Rekommendationer

- Adekvat trippeldiagnostik ska utföras även hos gravida.
- Vid bilddiagnostik är ultraljud förstahandsundersökningen.
- Mellannålsbiopsi rekommenderas eftersom finnålsaspiration har en lägre sensitivitet under graviditet och amning (+++) *.
- Cancerbehandling under pågående graviditet fordrar multidisciplinär handläggning där det ordinarie MDT-teamet utökas med obstetriker från specialistmödravård samt neonatolog.
- Kirurgi kan utföras under alla delar av graviditeten (+++).
- Portvaktskörtelbiopsi kan utföras med enbart isotop (+++).
- Cytostatikabehandling under 1:a trimestern är kontraindicerad (D).
- Efter 14 veckors graviditet (vecka 16) kan cytostatikabehandling ges i första hand antrakyklinbaserade regimer där det finns bättre evidens (C). Detta innebär en lägre risk för fostret än en prematur förlossning.
- Trastuzumab och endokrin behandling är kontraindicerat under graviditet (D).
- Strålbehandling bör inte ges under graviditet skall ges efter förlossningen enligt gängse indikationer och targets (A).

**I princip saknas randomiserade studier för behandling i samband med graviditet och av naturliga skäl också stora retrospektiva studier. Evidensläget är därmed generellt lite svagare.*

16.1.1 Bakgrund

Behandling av bröstcancer under pågående graviditet ställer stora krav på ett multidisciplinärt samarbete för optimal behandling av mamman med minsta möjliga risk för fostret.

Var 4:e bröstcancer före 35 års ålder och var 10:e före 40 års ålder diagnostiseras under graviditet eller inom 1–2 år efter förlossning [899, 900]. Bröstcancer är, efter melanom, den näst vanligaste cancerformen under graviditet (1 per 3 000 graviditeter), och den vanligaste cancerformen under det första året efter förlossning [901]. Incidensen av graviditetsrelaterad bröstcancer ökar, vilket kan förklaras av att barnafödande successivt förläggs till allt högre ålder [902].

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 3, receptornegativitet och hög proliferation). Prognosen är dock densamma som för icke-gravida kvinnor med samma ålder, stadium och tumörbiologi [903, 904].

16.1.2 Utredning

Trippeldiagnostik i samband med graviditet och amning är svår på grund av hög brösttäthet och kraftig epitelcellsproliferation där tätheten kan kvarstå upp till 5 månader efter avslutad amning. Ultraljud har bättre sensitivitet än mammografi vid graviditet och är förstahandsundersökningen vid tumördiagnostik [905-907]. Vid malignitetsmisstanke rekommenderas tillägg av bilateral mammografi vilket kan utföras utan risk för fostret [908]. Mammografi är den bästa metoden att kartlägga mikroförkalkningar och fokal asymmetri [906]. Vid digital 2-bildsmammografi är stråldosen till fostret < 0,01mGy [909]. Doser under 50 mGy anses inte ge någon ökad risk för missbildningar eller fosterdöd [910, 911].

Finnålscytologi vid graviditet och amning kan på grund av den ökade proliferationen och mängden blod- och lymfkärl vara svårbedömd [912] och mellannålsbiopsi rekommenderas för en högre diagnostisk säkerhet [913-915]. Risken att utveckla mjölkfistel efter mellannålsbiopsi är liten och kan reduceras genom användande av en tunnare kanyl samt god hemostas [916].

MRT utan kontrast anses säkert under hela graviditeten [909, 911, 916-919]. Gadoliniumkontrast passerar placenta och har i höga doser visat sig teratogent i djurförsök [909]. I de fåtal fall där gadoliniumkontrast givits under 1:a trimestern har man inte sett några fosterskador [920], men underlaget är litet och kontrollerade studier saknas.

Undersökningar med datortomografi, skintigrafi och PET rekommenderas inte under graviditet, och bör helt undvikas under 1:a trimestern [913, 914, 921, 922]. Vid fjärrmetastasutredning under graviditet är lungröntgen och ultraljud lever förstahandsvalen, vilka anses säkra [913, 921]. Fjärrmetastasutredning kan också skjutas fram till efter graviditeten [914]. DT thorax respektive buk ger fostret stråldoser om 0,2 respektive 4 mGy, DT skalle 0 mGy. DT bäcken motsvarar en dos om 25 mGy, skelettskintigrafi 4–5 mGy [923] och PET 1–2 mGy [924], det vill säga doser som väl underskrider de tröskelnivåer där skadliga effekter på fostret kan ses [925]. Stråldoser om 50–100 mGy under mycket tidig graviditet kan leda till spontanabort [922]. Största risken för missbildningar ses under graviditetsvecka 3–12 (vid stråldoser > 50–100 mGy) [925, 926]. Under 2:a och 3:e trimestern kan höga stråldoser ge tillväxthämning, mental retardation och missbildningar av CNS och gonader. Utvecklingsstörning kan ses vid doser runt 60 mGy under graviditetsvecka 8–15, och vid doser om 250 mGy under graviditetsvecka 16–25 [925]. Efter graviditetsvecka 26 är teratogena effekter extremt osannolika med de stråldoser som diagnostiska undersökningar ger [927].

16.1.3 Behandling

Behandling av bröstcancer under pågående graviditet kräver multidisciplinär handläggning med ett utökat MDT-team där också obstetriker från specialistmödravård samt neonatolog inkluderas. Det är viktigt att det i teamet finns tillräcklig erfarenhet av behandling av cancer hos gravida. Planering av utredning och behandling bör därför ske i samråd med universitetssjukhus, och om nödvändigt med regional samverkan. Kvinnor med diagnos eller behandling för bröstcancer under pågående graviditet ska kopplas till specialistmödravården på samma sjukhus [928].

Behandling 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 [917]. Avbrytande av graviditet behöver mycket sällan diskuteras och ger inte modern någon överlevnadsvinst [929]. 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 [930, 931].

16.1.3.1 Kirurgi

Kirurgi kan utföras under graviditet oavsett graviditetslängd [932]. Risken för spontanabort i samband med anestesi/operation är störst under 1:a trimestern [932]. Graviditeten innebär en ökad aspirations- och trombosrisk vid kirurgi [933]. Premedicinering med antacida bör ges, 6 timmars 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 vårdplaneringen. Vid operation kan kontroll av hjärtljud kan göras direkt pre- och postoperativt och efter 2:a trimestern kan intraoperativ fetal monitorering diskuteras. Vid framskriden graviditet bör patienten placeras lätt vänstertippad med kilkudde på operationsbordet för att undvika vena cava-kompression [933].

Den kirurgiska behandlingen av bröstcancer vid graviditet bör följa de generella kirurgiska riktlinjerna. Bröstbevarande kirurgi görs på samma indikationer som vanligt [917, 934]. 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 [917]. Vid mastektomi är direktrekonstruktion med expanderimplantat inte rutin, men inte heller kontraindicerat eftersom det endast marginellt ökar operationstiden och risken för komplikationer [935, 936]. Vid portvaktskörtelbiopsi ges ordinarie isotopdos (20 MBq) på operationsdagens morgon [937-940]. Denna dos ger < 20 mGy till fostret [941], det vill säga en låg, icke-fosterskadande dos. En högre isotopdos given dagen före kirurgi bör undvikas [917, 934]. Huruvida blåfärg är säkert under graviditet är mer kontroversiellt [939, 942, 943]. På grund av den förhållandevis höga risken för anafylaxi och sekundära effekter på fostret brukar blåfärg undvikas [934, 943].

16.1.3.2 Strålbehandling

Strålbehandling under pågående graviditet rekommenderas inte och ska skjutas fram till efter förlossning [917]. Långtidseffekter efter exponering för strålbehandling in utero är begränsad [925]. Stråldoser > 100 mGy under 1:a och 2:a trimestern ger en ökad risk för missbildningar och utvecklingsstörning [925], och risken för barncancer och leukemi ökar något [944]. 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 % [945]. 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 [946]. I en fantommodell av en gravid kvinna utsatt för tangentiell strålbehandling med 50 Gy mot bröst och bröstkorgsvägg, har man visat att stråldosen till fostret med blyskydd blir 22 mGy under 1:a trimestern och 70 mGy under 2:a trimestern [945]. Stråldoser mot bröstet kan alltså understiga tröskelvärdena, men bör ändå skjutas till efter förlossningen om inte vinsterna för modern vida överstiger riskerna för barnet [947].

16.1.3.3 Cytostatikabehandling

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

Cytostatikabehandling under 1:a trimestern är kontraindicerat på grund av en risk för missbildningar och spontan abort kring 10–20 %, men kan ges postoperativt eller preoperativt

under 2:a och 3:e trimestern med en normal risk för missbildningar om 3 % [917] och utan noterade kognitiva, kardiella eller utvecklingsförseningar hos barnen vid uppföljning [931, 948-951]. Placentautvecklingen pågår dock fram till vecka 20, och cytostatikabehandling kan leda till sämre placentafunktion med en något ökad risk för förtidsbörd, oligo- och polyhydramnios [952].

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 [930, 953]. Om standardbehandling ges innebär inte avbrytande av graviditeten någon överlevnadsvinst för patienten [929]. Fördröjd cytostatikabehandling ökar risken för återfall hos icke-gravida [835, 954] 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 [955].

Den gravida kvinnan har fysiologiskt en förändrad plasmavolym, levermetabolism, renalt plasmaflöde och förändrad plasmaproteinbindning, vilket påverkar såväl farmakokinetik som farmakodynamik [956]. Dosen ska beräknas på vikten vid behandlingsstart och justeras för viktförändringar under graviditeten [914].

Då cytostatika har teratogena effekter under 1:a 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 till 7,5 %, 4 % och 1,4 % av de hos modern [957-959].

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 [947, 960]. Tillägg med 5-fluorouracil ger inget mervärde [795] men en större påverkan på fostret [961].

Evidensen vad gäller taxaner är något mer sparsam, men ackumuleras successivt [917]. För modern finns ett mervärde med taxanbehandling [962, 963] och det finns inga vetenskapliga belägg för att taxaner innebär en högre risk för fosterpåverkan. I en översikt från 2013 redovisas data från 16 studier inkluderande 50 graviditeter, behandling given graviditetsvecka 12–36 [964]. Taxaner tolererades väl under graviditet, med hanterbar toxicitet. Ett gott utfall för barnen finns redovisat för 30 behandlingar [964]. Data för ytterligare 14 graviditeter finns redovisat utan påtaglig toxicitet [930]. Paclitaxel är att föredra framför docetaxel eftersom docetaxel passerar placenta i en högre utsträckning [965].

Evidensen kring användning av dostäta regimer under graviditet är mycket sparsam [966], och säkerheten med användning av G-CSF kan inte sägas vara helt klarlagd varför dostät behandling i nuläget inte kan rekommenderas [917, 960].

16.1.3.4 Målstyrd behandling

Det saknas vetenskapligt underlag för att använda trastuzumab under graviditet. Vid HER2-amplifikation bör trastuzumab ges efter förlossningen. I data från HERA-studien 2012 samt i en metaanalys 2013 redovisades data för 80 respektive 18 kvinnor vilka av misstag fått trastuzumab under icke-känd pågående graviditet [964, 967]. Ett fåtal behandlingar givna under tidig graviditet gav inte fosterpåverkan eller missbildningar [967]. Vid behandling i 2:a och 3:e 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 angiogeneshämmare under graviditet och dessa bör därför inte användas.

16.1.3.5 Endokrin behandling

All endokrin behandling ska skjutas upp till efter förlossning och amning. TAM har teratogena effekter med bland annat kraniofaciala och intersex-missbildningar [968]. Aromatashämmare (AI) har visat sig ge fosterskador i djurmodeller [969]. GnRH-analoger ska undvikas under graviditet då erfarenheten av användning är mycket liten [970]. Bisfosfonater är kontraindicerade under graviditet [914].

16.2 Graviditet efter bröstcancerbehandling

Rekommendationer

- Graviditet efter genomgången bröstcancerbehandling påverkar inte prognosen negativt, vare sig vid ER-positiv eller ER-negativ bröstcancer (++).
- Medicinsk evidens saknas för att rekommendera när i tiden efter bröstcancerdiagnos en graviditet kan påbörjas. En individuell bedömning bör göras på basen av tumörbiologi och behandling.
- Tamoxifen bör sättas ut åtminstone 2 månader före försök att bli gravid.
- Cytostatika och trastuzumab bör sättas ut 6 månader före försök att bli gravid.

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 [971-975]. 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, KI 0,67–1,24) och receptornegativ (HR 0,75, KI 0,51–1,08) [976]. Detta gäller också vid tidiga graviditeter inom 2 år från diagnos [976]. Inte heller hos *BRCA*-bärare förfaller graviditet efter avslutad behandling ha någon ogynnsam effekt på prognosen [977]. 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 [947]. 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 [972, 978]. 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 [979].

På grund av tamoxifens teratogena effekter och långa halveringstid bör preparatet sättas ut åtminstone 2 månader före försök att bli gravid [972, 980]. Av samma skäl har man rekommenderat att cytostatika och trastuzumab ska sättas ut 6 månader före försök att bli gravid [967].

Tillgängliga studier visar ingen ökad risk för missbildningar hos de barn som föds av kvinnor som tidigare behandlats med cytostatika [981], men en möjligt ökad risk för förlossningskomplikationer såsom förtidsbörd och barn med låg födelsevikt [982, 983].

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 [984].

16.3 Fertilitetsbevarande åtgärder vid bröstcancerbehandling

Rekommendationer

- Patienterna måste informeras om risken för nedsatt fertilitet, och så tidigt som möjligt i förloppet erbjudas remiss till fertilitetsmottagning.
- Etablerade metoder är frysning av embryon eller obefruktade ägg.
- Där hormonstimulering inte är lämplig kan frysning av äggstocksvävnad göras, men metoden är fortfarande att se som experimentell.
- Behandling med GnRH-analog ska ses som ett komplement till etablerade fertilitetsbevarande åtgärder (++).

16.3.1 Bakgrund

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 [985]. Typ av cytostatika och dos spelar roll, men det är kontroversiellt huruvida tillägg av taxaner adderar till den risk som ses vid kombinationer med antracyklin [760, 986, 987].

16.3.2 Frysning av embryon, ägg och äggstocksvävnad

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 i dag behövs som regel 1–2 veckor [988]. Förbättrade frystekniker gör i dag 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 [989].

Också vid bröstcancerbehandling under pågående graviditet bör fertilitetsbevarande åtgärder diskuteras, till exempel nedfrysning av äggstocksvävnad. Om graviditeten avbryts kan fertilitetsbevarande åtgärder utföras med äggstimulering på samma sätt som vanligt.

16.3.3 GnRH-behandling för bevarande av fertilitet i samband med cytostatikabehandling

Ett flertal randomiserade studier finns publicerade där man i fertilitetsbevarande syfte randomiserat premenopausala bröstcancerpatienter med planerad cytostatikabehandling till tilläggsbehandling med GnRH-analog eller inte, för att minska risken för cytostatikainducerad infertilitet [990-994]. Resultaten avseende effekt var något motsägelsefulla, och få av de publicerade studierna rapporterade data om graviditetsutfall, utan i stället tveksamma surrogatmått på ovariell funktion såsom andel med amenorré vid olika tidsintervall efter avslutad cytostatikabehandling. En metaanalys av de 5 största studierna publicerades dock 2018 och visar att GnRH-tillägg ger en signifikant lägre risk för prematur ovariell insufficiens (14,1 % vs 30,9 %, p = 0,001) liksom ett högre graviditetsutfall (10,3 % vs 5,5 %, p = 0,03) [995]. På basen av tillgänglig evidens får således GnRH-tillägg övervägas till alla premenopausala som har önskemål om att bevara fertilitet och ska ha cytostatikabehandling. Det finns dock ett behov till ytteraligare kartläggning om dessa data leder till en ökad möjlighet att bli gravid, resulteraande i fullgågna graviditeter och barnafödande. Docent Kenny Rodrigues-Wallberg, Karolinska institutet har därför fått ett VR anslag för klinisk behandlingsstudie syftande att studera dessa viktiga frågor vidare för andra maligniteter inkluderande bröstcancer.

Behandling med GnRH-analoger ska inte ersätta de etablerade metoderna med frysning av oocyter och embryon, utan ska ses som komplementära.

16.4 Preventivmedel för kvinnor med bröstcancerbehandling

Rekommendationer

- Som preventivmedel efter bröstcancerdiagnos rekommenderas icke-hormonella preventivmedel såsom kondom, pessar eller kopparspiral.

Efter bröstcancerdiagnos avråds från preventivmedel innehållande östrogen och/eller gestagener inklusive hormonspiral [996-998]. Under pågående bröstcancerbehandling är det viktigt att premenopausala patienter har en god antikonception eftersom såväl cytostatika under 1:a trimestern, som 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 [999]. För bröstcancerpatienter rekommenderas icke-hormonella preparat som barriärmetoder (kondom och pessar) eller kopparspiral. Sterilisering av kvinnan eller fast manlig partner kan också diskuteras [1000].

Oregelbunden eller utebliven menstruation under eller efter cytostatikabehandling innebär inte att patienten är infertil, och inte heller ett högt FSH [1001]. Cytostatikainducerad amenorré är oftare övergående ju yngre patienten är [1002, 1003]. I de fall man ger tamoxifen kan dessutom fertiliteten öka på grund av tamoxifens påverkan på hypotalamus och hypofys med efterföljande ökade FSH-nivåer och ovariell stimulering [1004].

KAPITEL 17

Bröstcancerbehandling av äldre

Rekommendationer

- Diagnostik och stadieindelning bör ske enligt samma principer som för yngre (++++) (A).
- Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan styras av tumördata, biologisk ålder, samsjuklighet samt förväntad kvarvarande livslängd (++++) (A).
- Kirurgi, strålbehandling och endokrin behandling bör i allmänhet erbjudas äldre på samma indikationer som yngre (A).
- Risken för biverkningar av cytostatikabehandling är större för äldre. Trots detta bör man inte utan reflektion exkludera cytostatikabehandling utan göra en adekvat nytta-riskanalys.
- Vid HER2-positiv sjukdom bör även äldre patienter i allmänhet erbjudas en kombination av cytostatikabehandling (t.ex. paklitaxel och vinorelbin) och anti-HER2-medicin (A).
- Även äldre patienter bör inkluderas i studier.

17.1 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 2017 diagnostiserades primär bröstcancer hos 5 286 kvinnor och 31 män som var 65 år eller äldre [1005].

Risken för bröstcancerdöd ökar med ökande ålder, och den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra äldsta [1006-1011]. 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 [9, 1012]. Då dödligheten över tid minskar mer för yngre kvinnor, blir skillnaden i överlevnad mellan yngre och äldre allt större [1013].

Andelen tumörer med gynnsamma karakteristika ökar med ökande ålder, men den bröstcancerspecifika överlevnaden är lägre. 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 [1014-1016]. En inte obetydlig andel av äldre kvinnors tumörer har dock prognostiskt ogynnsamma karakteristika. Hos kvinnor > 70 år är 15 % av tumörerna ER-negativa, 7 % HER2-positiva, 20 % högproliferativa (Ki67 > 25 %) och nära 30 % Elstongrad 3 [1017]. Prosigna-analys visar mer aggressiva subtyper hos 52 % av patienterna > 70 år (luminal B 32 %, HER2-amplifierad 11 % och basal-like 9 % vs luminal A 39 %) [1018]. Den metastatiska potentialen hos äldre kvinnors bröstcancrar förefaller heller inte vara lägre än för yngre kvinnor [1019].

En viktig förklaring till den lägre överlevnaden för äldre är att de äldre kvinnornas tumörer diagnostiseras i senare stadier än hos yngre kvinnor [1007, 1016, 1020, 1021]. De äldsta kvinnorna kallas inte till hälsokontroll med mammografi. Andra förklaringar är att många inte känner till att bröstcancer är en vanlig sjukdom även i högre åldrar [1022, 1023], att äldre självundersöker sina bröst mer sällan [1024] 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 [1025].

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 [1007, 1016, 1020, 1021, 1026-1034].

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 en mycket liten andel av dem som inkluderas i kliniska prövningar [1035]. Med stigande ålder inkluderas allt färre; av cancerpatienter ≥ 75 år inkluderas 0,5 % i studier [1036].

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 ≥ 85 år är inte sjuka i övrigt [1020, 1037]. Samsjuklighet har i studier inte visat sig påverka valet av behandling [1020] eller endast marginellt påverka valet av behandling [1016, 1026, 1038]. 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 ≥ 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 [1008].

Med ökande ålder minskar den kvarvarande förväntade livslängden. Den individuella variationen är stor inom varje åldersgrupp, men också variationen minskar med ökande ålder. Enligt SCB är den förväntade kvarvarande livslängden för svenska kvinnor 2019 vid 70 års ålder i median 18 år, vid 75 års ålder 14 år, vid 80 års ålder 10 år, vid 85 års ålder 7 år och vid 90 års ålder 5 år [1039].

Många studier visar att subjektiva bedömningsgrunder och personliga preferenser hos patienter, närstående och behandlande läkare till stor del styr valet av behandling [1040, 1041].

Det finns såväl epidemiologiska som randomiserade studier som visar att en adekvat kirurgisk och postoperativ tilläggsbehandling kan förbättra den bröstcancerspecifika överlevnaden även för kvinnor > 80 år [1042]. Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av samsjuklighet.

17.2 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.

17.3 Primär endokrin behandling

Behandling av äldre med primär tamoxifenbehandling utan efterföljande kirurgi har studerats i randomiserade studier och metaanalyser understödda av observationella studier [1043-1050]. I en Cochranerapport 2006 visade metaanalysen att primär endokrin behandling med tamoxifen ger en sämre lokal kontroll än kirurgi men inte en sämre överlevnad [321]. Cirka 80 % av patienterna svarar initialt på primär tamoxifenbehandling, men remissionen kvarstår i medeltal endast i 1,5–2 år. Då patienten inte längre svarar fordras kirurgi för att nå lokal kontroll och detta då i ett mer avancerat sjukdomsstadium och i högre ålder. I Cochranerapporten rekommenderades primär endokrin behandling endast till kvinnor med icke-operabla hormonreceptorpositiva tumörer (A).

Inga nya randomiserade studier har publicerats det senaste årtiondet, men däremot uppdaterade långtidsresultat [1051, 1052]. Också vid långtidsuppföljning innebär primär endokrin behandling, jämfört med primär kirurgi och postoperativ endokrin behandling, ingen högre risk för regionalt återfall eller fjärrmetastaserande sjukdom, en helt jämförbar totalöverlevnad och bröstcancerspecifik överlevnad, men en betydligt sämre lokal kontroll (57 % med kvarvarande remission efter 10 år vs 98 % utan lokalt återfall vid kirurgi + postoperativ tamoxifen) [1052].

Behandling med aromatashämmare till postmenopausala kvinnor har i den preoperativa situationen visat bättre resultat än behandling med tamoxifen med avseende på klinisk och radiologisk remission [1053]. Randomiserade studier rörande primär aromatashämmarbehandling utan efterföljande kirurgi saknas. Den engelska ESTEem-studien som randomiserade mellan primär aromatashämmarbehandling och kirurgi stängdes 2009 utan resultat på grund av dålig inklusion.

Primär endokrin behandling utan efterföljande kirurgi rekommenderas endast till patienter med en begränsad förväntad överlevnad (< 2 år) eller som bedöms inoperabla och endast vid verifierat hormonreceptorpositiv sjukdom. Vid primär endokrin behandling rekommenderas i första hand behandling med aromatashämmare som förefaller ge en bättre lokal kontroll.

17.4 Preoperativ cytostatikabehandling

Patienter utan betydande samsjuklighet kan erbjudas cytostatikabehandling med eller utan anti-HER2-behandling på samma sätt som yngre patienter, se kapitel 12, Preoperativ behandling. I övrigt se nedan under avsnitt 17.8, Postoperativ cytostatikabehandling.

17.5 Kirurgi

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 [168, 1054, 1055]. Förekomsten av samsjuklighet påverkar den perioperativa risken, men de allra flesta äldre

kan med moderna anestesiologiska metoder genomgå bröstkirurgi med en låg incidens av perioperativa komplikationer [1055].

Precis som hos yngre kvinnor ska målet med kirurgin vara att åstadkomma god lokal tumörkontroll. De allra flesta lokala återfall uppkommer inom 3 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 [1045, 1056]. 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 [1045, 1057]. Kosmetik kan vara av mindre betydelse med ökande ålder, men en majoritet av de äldre föredrar bröstbevarande kirurgi trots behovet av postoperativ strålbehandling [1058, 1059]. Bevarad kroppsuppfattning har visat sig ha stor betydelse för livskvalitet och psykisk hälsa i alla åldrar, liksom patientens eget inflytande i beslutsprocessen [1057]. Ett bröstbevarande ingrepp bör således vara standard också för äldre kvinnor utan allvarlig samsjuklighet. Vid allvarlig samsjuklighet och då kvinnan själv inte anser att en bröstförlust har någon betydelse för livskvaliteten, kan dock mastektomi vara ett bättre alternativ för att om möjligt kunna avstå från strålbehandling. Vid lymfkörtelpositiv sjukdom kan dock strålbehandling bli aktuell oavsett bröstingrepp.

Hos kvinnor utan grav samsjuklighet och en förväntad kvarvarande ålder > 2 år bör portvaktskörtelbiopsi utföras på samma indikationer som för medelålders kvinnor [1016, 1060, 1061]. Också hos äldre ger portvaktskörtelbiopsi tilläggsinformation som signifikant påverkar beslutet om onkologisk efterbehandling med cytostatikabehandling, strålbehandling och endokrin behandling [1062, 1063]. Vid kliniskt nodnegativ sjukdom har kvinnor ≥ 70 års ålder lymfkörtelmetastaser i 14–16 % [1060, 1064]. En god lokal kontroll i axillen är också extra viktigt om de postoperativa onkologiska behandlingsalternativen är få. Vid kliniskt nodpositiv sjukdom eller positiv portvaktskörtel bör även i hög ålder axillutrymning vara standard.

Det har diskuterats om man i subgrupper av äldre kan avstå axillingrepp, exempelvis kvinnor med hormonreceptorpositiv, kliniskt körtelnegativ sjukdom och reducerad förväntad överlevnad [658, 1065-1067]. Majoriteten av äldre är, liksom de medelålders, nodnegativa och också portvaktskörtelbiopsi är förenad med viss armsjuklighet. I en hårt selekterad lågriskgrupp äldre med antingen grad 1-tumörer < 2 cm eller grad 2-tumörer < 1 cm, och kliniskt nodnegativ sjukdom, hade 8 % nodpositiv sjukdom [1067]. Populationsbaserade data visar dock att överlevnaden påverkas negativt till och med i denna lågriskriskgrupp sekundärt till understaging och utebliven behandling [1062]. Att rutinmässigt utesluta axillstaging baserat på ålder och ER-status leder således till underbehandling.

17.6 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 [129]. Vid en uppdaterad analys av EBCTCG:s översikt av postoperativ strålbehandling 2011 presenterades också data stratifierat på ålder [346]. 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 strålbehandling, och 8,8 % med strålbehandling). Data för patienter > 70 år har publicerats i en översikt [677].

Tabell från Williams et al. [677]. 10-årsrisk för lokalt återfall vid strålbehandling eller ej; med hänsyn till tumörbiologi och om endokrin behandling ges.

Table 4
Risk of any breast cancer recurrence at 10 years for patients in randomized trials of radiation versus not and/or tamoxifen versus not

		10-Y Risk of Any Recurrence (%)		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3
	Patient Characteristics	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	75 vs 32
	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 [408, 1068], och därmed minskar också den absoluta vinsten av strålbehandlingen [345]. Då även postoperativ medicinsk tilläggsbehandling sänker risken för lokala återfall har flera randomiserade studier genomförts där man i olika definierade lågriskgrupper avstått från strålbehandling [655, 658, 1069-1071]. I dessa lågriskgrupper har låga incidenser av lokala återfall noterats även utan strålbehandling, men i alla studier har strålbehandlingen alltid inneburit en vinst.

I CALGB 9343-studien randomiserades 636 kvinnor > 70 år med ER-positiva tumörer ≤ 2 cm mellan tamoxifen enbart och strålbehandling i kombination med tamoxifen. Vid 10 års uppföljning hade 10 % i tamoxifenarmen fått lokoregionalt återfall, att jämföra med 2 % efter strålbehandling + tamoxifen [658]. I PRIME II-studien randomiserades 1 326 lågriskkvinnor ≥ 65 år (ER-positiva tumörer ≤ 3 cm utan positiv marginal eller nodpositivitet, där grad 3 och lymfovaskulär invasion accepterades men inte i kombination) på samma sätt till endokrin behandling enbart eller till strålbehandling i kombination med endokrin behandling. Vid 5-årsuppföljning sågs lokalt återfall i bröstet hos 4,1 % respektive 1,3 % [655]. I en metaanalys av samtliga de randomiserade studierna jämförande endokrin behandling enbart mot strålbehandling och endokrin behandling i kombination till äldre med lågrisktumörer ses en högre risk för lokalt återfall med endokrin behandling enbart (HR 6,8), men ingen signifikant skillnad i totalöverlevnad (OR för död 1,09, 95 % KI 0,81–1,48) [1072]. Med metaanalysdata kan man med detta konfidensintervall således inte utesluta en överlevnadsvinst på upp till 7 % vid 10 år.

Då den genomsnittliga förväntade överlevnaden för en 80-årig svensk kvinna i dag är 10 år, och då äldre förefaller tolerera strålbehandling lika bra som yngre [1073-1076], finns ett mervärde av strålbehandling också för flertalet kvinnor med lågrisktumörer. Vid ER-negativ eller HER2-positiv bröstcancer där risken för lokala återfall är högre och återfallen uppträder tidigare, är mervärdet av strålbehandling större och tydlig även vid en mer begränsad förväntad överlevnad [1077, 1078].

För äldre kvinnor med ER-positiva lågrisktumörer, där compliance till endokrin behandling känns trolig och med förväntad kvarvarande livslängd < 5 år, förefaller postoperativ behandling

utan strålbehandling vara ett säkert alternativ [1072] och detta i synnerhet vid tumörer av luminal A-typ [1079] och tumörer med låg till intermediär grad [1080]. Hos dessa kvinnor har strålbehandling inget stort mervärde eftersom risken för lokala återfall är låg och en överlevnadsvinst av strålbehandling ses först 5–10 år efter diagnos [345]. I den svenska kohortstudien följdes 603 lågriskkvinnor ≥ 65 år (ER-positiva grad 1–2-tumörer ≤ 2 cm utan positiv marginal eller nodpositivitet), vilka efter bröstbevarande kirurgi endast fått endokrin behandling men inte strålbehandling. Vid 5 års uppföljning hade 1,2 % av patienterna fått lokalt återfall med en totalöverlevnad på 93 % [660].

Den absoluta vinsten av strålbehandling på lokoregionala återfall efter mastektomi är oberoende av ålder [345], och för kvinnor ≥ 70 år med högrisksjukdom ses även en förbättrad överlevnad [1081].

Postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi och mastektomi rekommenderas således till majoriteten av äldre kvinnor enligt gällande vårdprogram, precis som till yngre kvinnor. För kvinnor med hjärt-kärlsjuklighet måste värdet av strålbehandlingen ställas mot risken för ökade ischemiska besvär över tid [698, 1082, 1083]. Med moderna strålbehandlingstekniker ses låga stråldoser mot hjärtat, vilka dock mot hjärtats främre del inklusive LAD kan vara kliniskt signifikanta [643, 705].

17.7 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 [129]. De randomiserade studierna rörande behandling med AI har inkluderat ett signifikant antal kvinnor ≥ 65 år, och publicerade subgruppsanalyser har visat att effekten av behandling är oförändrad i hög ålder [1084, 1085]. De generella rekommendationerna rörande endokrin behandling i det nationella vårdprogrammet gäller också de äldre kvinnorna. Ett flertal studier visar att compliance till endokrin behandling minskar med ökande ålder [1086-1088], vilket signifikant påverkar överlevnaden [1089]. Med ökande grad av samsjuklighet minskar också compliance [1090].

För de äldre kan samsjuklighet och biverkningspanorama ha en större betydelse vid valet av endokrin behandling. Vid behandling med AI ses en lägre incidens av lungemboli, djup ventrombos och stroke än vid tamoxifenbehandling, medan frakturer, muskel- och ledsmärtor liksom hjärtkärlbiverkningar är mer frekventa. Med tamoxifen är risken för stroke vid 5 års behandling med 1–3 %, medan AI ger aktivitetsbegränsande muskel- och ledbesvär i 10–40 % [732].

Den högre läkemedelsanvändningen med ökande ålder ökar risken för kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner. Genom sin påverkan på cytokrom P450 kan vissa antidepressiva, antiarytmika och antihistaminer minska effekten vid tamoxifenbehandling [1091].

17.8 Postoperativ cytostatikabehandling

Äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet tolererar i regel postoperativ cytostatikabehandling lika bra som yngre [1092-1094]. Även om Level I-evidens från randomiserade studier rörande cytostatikabehandling av äldre till stor del saknas, förefaller behandlingseffekten vid cytostatikabehandling vara oberoende av ålder enligt metaanalyser ([793,

1095]. Den relativa vinsten med avseende på överlevnad ses oberoende av hormonreceptorstatus och lymfkörtelstatus [793]. Risken för allvarliga biverkningar på bland annat hjärta och benmärg ökar dock med stigande ålder och måste vägas mot den individuella risken för återfall [1094-1096]. Den absoluta vinsten av cytostatikabehandling för äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv lymfkörtelnegativ sjukdom är begränsad [793, 1073, 1097]. För friska kvinnor med hormonreceptornegativ eller hormonreceptorpositiv lymfkörtelpositiv bröstcancer ger cytostatikabehandling ungefär samma reduktion av återfallsrisken som för yngre kvinnor [793, 1029, 1098-1100].

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. Ett begränsat antal studier med fokus på postoperativ cytostatikabehandling till äldre har publicerats. I en randomiserad studie inkluderande 633 kvinnor > 65 år jämfördes standardcytostatikabehandling (CMF eller AC) med singelbehandling kapecitabin – en behandling som förväntades ha en lägre toxicitet i den äldre åldersgruppen [1094]. 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. Att till äldre erbjuda alltför enkla regimer och dosreduktioner påverkar resultaten negativt.

Kombinationscytostatika innebär således bättre resultat också hos de äldre, men typ av kombinationscytostatika bör väljas baserat på återfallsrisk, förekomst av samsjuklighet, risk för toxicitet och patientens funktionsförmåga. Taxantillägg ger som hos yngre bästa utfallet men ökar risken för toxicitet, medan antracyklinkomponenten ökar risken för hjärttoxicitet i synnerhet hos kvinnor med tidigare hjärtsjukdom [1101]. Instrument för strukturerad bedömning av patientens funktionsförmåga, exempelvis CGA (Comprehensive Geriatric Assessment), Schonbergs eller Lee index har visat sig av värde inför beslut om cytostatikabehandling, och är bättre än Karnofskys index [1102-1105].

17.9 Postoperativ anti-HER2-behandling

Av de äldre kvinnornas tumörer är cirka 15 % HER2-positiva. Av alla kvinnor med HER2-positiva tumörer är 9 % ≥ 70 år [1106]. I de randomiserade studierna av postoperativ behandling med trastuzumab som tillägg till cytostatikabehandling [840, 848, 857, 1107-1112] var endast en mindre andel av patienterna kvinnor > 70 år. Ingen av de randomiserade studierna har redovisat data från subgruppsanalyser baserade på ålder. I en metaanalys och retrospektiva jämförande studier rörande äldre kvinnor förefaller dock effekten av behandling vara densamma [1113, 1114]. Därför rekommenderas äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet behandling på samma indikationer som yngre kvinnor (D).

Risken för hjärttoxicitet vid trastuzumabbehandling är högre med ökande ålder [1115-1117], och äldre med riskfaktorer (t.ex. diabetes, hypertoni, kranskärlssjukdom eller EF < 55 %) bör bedömas av kardiolog för profylaktisk behandling med betablockerare och ACE-hämmare, vilket sänker risken för hjärthändelser med 70–90 % [1118, 1119].

Cytostatika som kan vara extra lämpliga i kombination med anti-HER2-mediciner för äldre är paklitaxel och vinorelbin. Kombinationen paklitaxel och trastuzumab är mindre toxisk än andra cytostatikabehandlingar och trastuzumabregimer, och är studerad för äldre kvinnor med mindre tumörer [846]. För äldre kvinnor med HER2-positiv högrisksjukdom är andra icke-antracyklinbaserade regimer att rekommendera, som docetaxel eller karboplatin i kombination med trastuzumab [857]. Inga resultat föreligger ännu från den randomiserade RESPECT-studien

där trastuzumab ges som singelbehandling utan cytostatikabehandling till kvinnor 70–80 år [1120].

17.10 Uppföljning efter behandling

Precis som hos yngre kvinnor bör uppföljningen avgöras utifrån tumörens allvarlighetsgrad, den givna postoperativa behandlingen och kvinnans övriga hälsotillstånd.

Vid låg risk för återfall räcker det i de flesta fall med årliga mammografikontroller i kombination med möjlighet att kontakta bröstsjuksköterska vid behov. Mammografikontrollerna sköts med fördel via de kallelsesystem som redan finns på landets mammografienheter. Eftersom mammografihälsokontrollerna upphör senast vid 74 års ålder måste därefter lokala lösningar sökas.

Vid tumörer med större risk för återfall är det rimligt med kliniska kontroller i kombination med årliga mammografikontroller i 5 år.

KAPITEL 18

Behandling av metastaserad sjukdom

Övergripande rekommendationer för metastaserad bröstcancer (MBC)

- Genomför adekvat radiologi för stadieindelning, verifiera och karaktärisera återfallet, var god se 18.2.
- 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 ge en god livskvalitet (A).
- För patienter med verifierat ER-positiva tumörer är endokrin behandling förstahandsvalet (undantaget aggressiva återfall/speciellt i viscerala organ ”visceral kris”) så länge patienten har objektiv nytta av den och inte drabbas av oacceptabla biverkningar (A). CDK 4/6-hämmare ger tydliga och kliniskt meningsfulla tilläggseffekter avseende progressionsfri överlevnad samt överlevnadsvinst, som tillägg till AI (respektive fulvestrant) hos pre-/postmenopausala kvinnor (A), var god se 18.3.
- För cytostatikabehandling gäller samma övergripande mål. Tidigare studier påtalar vikten av långvarig, kontinuerlig behandling jämfört med kort och intermittent behandling (A) var god se 18.4.
- Val av cytostatikabehandling vid metastaserad bröstcancer ska baseras på ålder, eventuellt tidigare given tilläggsbehandling, sjukdomsutbredning, samsjuklighet och tid i relation till primärt insjuknande (A).
- 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; ge behandlingen så länge nyttan överväger i relation till eventuella biverkningar (A/B), var god se 18.5.
- Flera linjer av anti-HER2-behandling bör absolut användas utnyttjande de godkända medicinerna; trastuzumab-emtansin rekommenderas i allmänhet för andra linjen (B) eller i senare linjer om det inte har använts förut (B), trastuzumab deruxtekan bör användas vid tredje linjen (C), och vid senare linjer kan man utnyttja trastuzumab + lapatinib (B), lapatinib + kapecitabin (B) eller olika cytostatika (vinorelbin, kapecitabin, platinumsalter med flera) i kombination med trastuzumab (B/C), var god se 18.5.
- Vid trippelnegativ bröstcancer ger 1:a linjens immunologisk behandling med pembrolizumab i kombination med cytostatika (karboplatin-gemcitabin eller nab-paklitaxel eller paklitaxel) en signifikant förbättrad överlevnad med 6,9 månader hos patienter med Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 jämfört med enbart cytostatika och rekommenderas som första linjens behandling vis CPS ≥ 10 (B).

- Vid trippelnegativ bröstcancer ger 1:a linjens immunologisk behandling med atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel en signifikant förbättrad överlevnad med 7 månader hos patienter med PD-L1 positivitet på immunceller i jämförelse med enbart nab-paklitaxel och rekommenderas som första linjens behandling vid PD-L1-uttryck ≥ 1 % (B).
- Hos patienter med germline BRCA-mutation rekommenderas behandling med PARP-hämmare för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad cytostatikabehandling (B).

18.1 Bakgrund

Sedan åtskilliga år har antalet avlidna av bröstcancer i Sverige legat på 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 1980-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) [7].

Minskningen anses bero på införandet av tilläggsbehandlingar och hälsoundersökning med mammografi. Retrospektiva studier visar att medianöverlevnaden, från 1920-talet fram till 1970–80, ökat från 21 till 43 månader [1121]. Införandet av cytostatika anses ha ökat medianöverlevnaden för metastaserad bröstcancer (MBC) med cirka 9 månader jämfört med perioden innan cytostatikabehandling användes [1122]. Tillägg av antracykliner anses ge ytterligare några månader förlängd överlevnad [260].

I en fransk registerstudie av patienter med primärt generaliserad bröstcancer [1123] analyserades överlevnad i två tidskohorter: 1987–1993 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 [1123].

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 [1124]. I en systematisk översikt [1125] 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.

18.2 Utredning

Anamnes och status

- Anamnes och status tas på samtliga patienter.

Blodprover

- Blodstatus (Hb, leukocyter och trombocyter), serumkemi (Na, K, kreatinin, Ca, albumin) samt levervärden (LD, ALAT, ASAT, ALP och bilirubin).
- Tumörmarkör CA 15–3 kan användas som hjälp vid utvärdering av MBC som inte går att utvärdera bildmässigt.

Bilddiagnostik

- I bilddiagnostiken utgör DT thorax och DT buk förstahandsvalet. Skelettskintigrafi 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 MRT av hjärnan utförs vid misstanke om hjärnmetastas, speciellt hög är risken för patienter med TNBC och HER2-positiv sjukdom.
- PET-DT ska inte användas rutinmässigt för stadieindelning av bröstcancer utan bör användas då DT, MRT 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.
- Remissionsbedömning bör ske i enlighet med RECIST:s riktlinjer (A).

Biopsi

- Biopsi bör i princip alltid genomföras vid kliniskt radiologisk påvisad återfallssjukdom.
- Biopsi ska genomföras vid ett isolerat återfall eller hos en patient med tidigare malignitet.
- Markörstatus (ER, PR och HER2) bör fastställas i metastasvävnaden eftersom markörer som speciellt ER och PR visar förändrat uttryck mellan primär- och dottertumör.
- 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.
- Germline *BRCA1/2*-mutationer samt somatiska *PIK3CA*-mutationer bör analyseras för alla patienter som kan bli aktuella för PARP-hämmare resp. PI3K-hämmare (A).
- Bred genomisk profilering av behandlingsprediktiva gener bör övervägas vid spridd cancersjukdom (C).

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 DT thorax och DT buk vilket även ger möjlighet att bedöma centrala delar av skelettet. Ultraljud eller MRT kan ses som alternativa metoder att undersöka bukorganen [520, 1126].

Skelettskintigrafi 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/MRT.

Magnetkameraundersökning av skelettet kan påvisa metastaser då skintigrafi eller röntgen ger oklart resultat [520, 1126, 1127].

DT eller MRT av hjärnan utförs vid klinisk misstanke om hjärnmetastaser. Patienter med trippelnegativ och HER2-positiv bröstcancer har en större risk att utveckla CNS-metastasering [520, 1126].

PET-DT ska inte användas rutinmässigt vid stadieindelning av bröstcancer utan bör användas då DT, MRT och 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 [520, 1126].

Biopsi av metastaser bör utföras rutinmässigt för att verifiera MBC och för att utesluta annan malignitet eller godartad sjukdom [1128]. Analysen av markörer ska utföras på vävnadsmaterialet eftersom förändrat ER-/PR-status jämfört med primärtumören förekommer i upp till en tredjedel av fallen samt upp till 20 % för HER2 [118, 1128-1130], vilket leder till förändrad handläggning av var 6–7:e patient [116, 118, 119, 876, 1128, 1130]. 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.

18.3 Endokrin behandling

Sammanfattning

- Vid första återfallet av verifierat endokrint känslig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor är förstalinjesbehandlingen i allmänhet en AI (++++). Kombinationen icke-steroidal AI och CDK 4/6-hämmare (abemaciklib, palbociklib, ribociklib) ger signifikant längre progressionsfri och total överlevnad än AI enbart (++++).
- Kombinationen fulvestrant och CDK 4/6 (abemaciklib, palbociklib, ribociklib) ger längre progressionsfri överlevnad än fulvestrant (++++) och en signifikant total överlevnadsvinst är påvisad (abemaciklib, ribociclib) (++++).
- 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 ++++).
- Om man väljer att ge fulvestrant ska man ge den i dos 500 mg intramuskulärt (++++).
- Postmenopausala kvinnor som har progredierat efter icke-steroidal AI kan behandlas med examestan i kombination med everolimus. Visst stöd finns även för kombinationen TAM + everolimus eller fulvestrant + everolimus (+++).
- För premenopausala kvinnor med återfall i hormonreceptorpositiv bröstcancer är TAM + LHRH-analog förstahandsalternativ. Om patienten redan behandlats med TAM kan man ge AI i kombination LHRH-analog (++++). Tillägg av CDK 4/6-hämmare (ribociclib) ger en signifikant förbättrad överlevnad (+++).
- Hos patienter med avancerad ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer med PIK3CA-mutation och progression på tidigare behandling med aromatashämmare, ger tillägget av PI3K-hämmaren alpelisib till fulvestrant en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med 5,3 månader i jämförelse med enbart fulvestrant (11,0 månader vs 5,7 månader) (+++), var god se 18.3.4.

Rekommendationer för endokrin behandling

- Endokrin behandling ska endast användas till patienter med verifierat receptorpositiva tumörer (A).
- För patienter med verifierat ER-positiva tumörer är endokrin behandling förstahandsvalet (undantaget aggressiva återfall/speciellt i viscerala organ ”visceral kris” där rekommendationen är cytostatikabehandling enligt avnistt 18.4) (A).

Första linjens behandling:

- Postmenopausala kvinnor bör få AI (anastrozol eller letrozol) (A). Tillägg av CDK 4/6-hämmare bör ges som första linjens behandling till alla patienter som bedöms vara lämpliga för kombinationsbehandling (A).
- Premenopausala kvinnor bör få ooforektomi (medicinsk, radiologisk eller kirurgisk) kombinerad med TAM eller AI om patienten redan behandlats med TAM (B). Tillägg av CDK 4/6 till ooforektomi plus TAM eller AI bör ges till alla premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer som bedöms vara lämpliga för kombinationsbehandling (B).
- Hos patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer där man har valt cytostatikabehandling som första linjens behandling och uppnått en bra behandlingseffekt men avbryter behandlingen på grund av biverkningar, bör man överväga underhållsbehandling med endokrin behandling (C).

Andra linjens behandling:

- Patienter som fått AI som första linjens behandling bör få fulvestrant i kombination med CDK 4/6-hämmare (A). TAM alternativt fulvestrant kan också vara ett alternativ om CDK 4/6-hämmare inte anses vara lämplig (A).
- Hos patienter med PIK3CA-mutation och sjukdomsprogress efter endokrin behandling i monoterapi bör man överväga fulvestrant i kombination med alpelisib (B). Val av behandling mellan CDK 4/6-hämmare och alpelisib för den patientgruppen bör baseras på biverkningsprofil och förväntad tolerabilitet (C). Alpelisib plus fulvestrant kan övervägas hos patienter med PIK3CA-mutation och sjukdomsprogress efter kombination av CDK 4/6-hämmare och AI men evidens för denna behandlingssekvens är lägre (C) än vid behandling efter endokrin behandling i monoterapi (B).
- Patienter som fått TAM som första linjens behandling bör få AI (A).

Tredje linjens behandling:

- Patienter som tidigare fått AI och TAM bör få fulvestrant i första hand (A). Megestrolacetat kan också vara ett alternativ i senare linjer.
- 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). Det finns visst stöd för att kombinera everolimus med TAM eller fulvestrant om någon av dessa endokrina behandlingar inte är givna tidigare (B).

18.3.1 Allmänna principer

En allmän princip är att patienter med hormonkänsliga återfall i första hand bör erbjudas endokrin behandling. Den principen baseras på en metaanalys av 6 randomiserade studier (692 patienter) [1131] samt på så kallad ”real-world”-data [1132-1134] där man inte ser någon skillnad avseende progressionsfri eller total överlevnad mellan cytostatika och endokrin behandling, medan endokrinbehandlingen ger en lägre risk för toxicitet.

För patienter med receptorpositiva återfall ansåg man tidigare att TAM var förstalinjespreparat. Flera randomiserade studier som har publicerats visar att tiden till sjukdomsprogression är längre för dem som behandlas med AI än för dem som fått TAM i första linjens behandling [1135-1138]. 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 % KI 0,82–0,93) [1139]. 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 ($p < 0,025$) [1140].

Även för letrozol finns det två randomiserade studier i denna situation [1141, 1142] där den först publicerade studien visade en signifikant bättre remission och tid till försämring med letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat [1142]. 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 [1141].

Exemestan i dosen 25 mg har också jämförts med megestrolacetat [1143] med en signifikant ($p = 0,037$) förlängd tid till progression 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 [1144]. Flera studier har visat en varierande remissionsfrekvens 0–20. En remissionsfrekvens 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 [1145]. En annan möjlighet är behandling med progesteronpreparat av typen megestrolacetat eller medroxiprogesteron som tredje linjens behandling.

Fulvestrant är ett rent antiöstrogen som kan användas vid postmenopausal bröstcancer. I tidigare studier användes dosen 250 mg intramuskulärt 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 [1146]. 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 sjukdomsprogression var 6,8 månader för fulvestrant och 8,3 månader för TAM (HR 1,18, 95 % KI 0,98–1,44, $p = 0,088$) [1147]. Remissionsfrekvensen var drygt 30 % i båda grupperna.

Fulvestrant ges numera i dosen 500 mg intramuskulärt var 4:e vecka, vilket visats vara effektivare än 250 mg var 4:e vecka i en randomiserad studie [1148]. Studien rekryterade 736 kvinnor med ER-positiv MBC i första och andra linjens situation. Den högre dosen gav signifikant längre tid till progression med 6,5 versus 5,5 månader (HR 0,80, 95 % KI 0,68–0,94).

Fulvestrant 500 mg intramuskulärt var 4:e vecka som första linjens behandling har jämförts med anastrozol i en randomiserad fas 2-studie [1149]. 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) [1150]. Analysen har dock svagheter, dels var inte överlevnadsanalysen förhandsbestämd, dels deltog inte 35/205 patienter i den uppföljning som föregick analysen [1150]. En konfirmerande fas 3-studie (FALCON) randomiserade 462 kvinnor mellan antingen fulvestrant 500 mg intramuskulärt var 4:e vecka, eller anastrozol 1 mg dagligen peroralt [1151] 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 [1151].

Den så kallade FACT-studien som leddes från Sverige jämförde fulvestrant + anastrozol med enbart anastrozol som första linjens behandling för receptorpositiv MBC [1152]. 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 [1153] visade däremot att fulvestrant + anastrozol var mer effektivt än anastrozol enbart. Trots att 41 % av kontrollarmens patienter korsades över till fulvestrant vid progression 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 % KI 0,65–1,00). Det positiva resultatet i den nordamerikanska studien kan möjligen förklaras av att 39 % 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 postoperativ 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 4 randomiserade studier med totalt 506 patienter med MBC [1154]. Man jämförde LHRH-analog enbart jämfört med LHRH plus TAM, och kombinationen visade en signifikant överlevnadsvinst med en HR på 0,78 (95 % KI 0,63–0,96). Även den progressionsfria överlevnaden var bättre med kombinationen, HR 0,70 (95 % KI 0,58–0,85) [1154]. 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 kvinnor 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 [1155]. 75 % av kvinnorna uppnådde objektiv respons eller stabil sjukdom i minst 6 månader, och effektdurationen i median var mer än 17 månader.

Om man väljer cytostatikabehandling som första linjens behandling hos patienter med ER-positiv bröstcancer och vid bra behandlingseffekt som behöver avbrytas på grund av biverkningar, kan man överväga underhållsbehandling med endokrin behandling. Den behandlingsstrategin har inte testats i någon randomiserad studie med modern behandling men det finns viss evidens från observationella studier där man ser en förbättrad progressionsfri överlevnad i jämförelse med icke-underhållsbehandling [1156]. Med tanke på att endokrin behandling oftast är vältolererad, är underhållsbehandling med endokrin behandling efter cytostatika ett tänkbart alternativ.

18.3.2 Endokrin behandling kombinerat med CDK 4/6-hämmare

Cyklinberoende kinaser har en nyckelroll i att driva cellen vidare till celldelning, och just CDK 4/6 är knutet till övergången mellan G1- och S-fas. Genom utvecklingen av palbociklib, ribociklib och andra selektiva CDK 4/6-hämmare har den medicinska arsenalen mot ER-positiv bröstcancer fått viktiga tillskott. Värdet av palbociklib som tillägg till första linjens endokrina behandling letrozol har undersökts i en randomiserad fas 2-studie vid metastaserad bröstcancer [1157]. Palbociklib 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 säkerställd ER-positivitet och HER2-negativitet. Kohort 2 innehöll dessutom krav på amplifiering av Cyklin D1 och/eller bortfall av p16. Effekten av tillägg av palbociklib 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 + palbociklib jämfört med 10 månader för letrozol enbart, vilket motsvarade en HR på 0,49 [1157].

Denna randomiserade fas 2-studie har uppdaterats avseende totalöverlevnadsdata [1158]. Det föreligger i den presentationen ingen påverkan på överlevnaden (HR 0,897, 95 % KI 0,623–1,294, p = 0,281) [1158, 1159].

Data från ovanstående fas 2-studie är i stort sett rekapitulerade i en placebokontrollerad och randomiserad fas 3-studie hos 666 postmenopausala patienter med ER-positiv sjukdom. Medianen för den progressionsfria överlevnaden var 24,8 månader i palbociklib-gruppen medan den var 14,5 månader för letrozol enbart-gruppen i första linjens behandling (HR 0,58, 95 % KI 0,46–0,72, p < 0,001) [1160]. Mestadels asymtomatisk grad 3–4 neutropeni noterades hos 66,4 % i kombinationsarmen (1,4 % i letrozol-placeboarmen); febril neutropeni rapporterades hos 1,8 % i gruppen som fick palbociklib-letrozol.

I en studie där fulvestrant + palbociklib testades mot fulvestrant + placebo i andra linjens situation såg man en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad [1161]. Den vanligaste biverkningen var neutropeni, 65 % mot 1 % till nackdel för palbociklib-tillägget, däremot ingen skillnad avseende neutropen feber, 0,6 % i båda armarna. Studien har nyligen presenterat överlevnadsdata efter medianuppföljning på 73,3 månader där man ser en klinisktsignifikant förlängd överlevnad med kombinationen (34,8 månader vs 28,0 månader, HR 0,81, 95 % KI 0,65–0,99) i hela populationen [1162]. I en pre-definierad subgruppsanalys med enbart patienter som ansågs ha hormonkänslig sjukdom (> 24 månaders postoperativ endokrin behandling eller klinisk remission vid 1:a linjens endokrin behandling) kunde man dock visa en signifikant förbättrad överlevnad med 10-månaders vinst (HR 0,72, 95 % KI 0,55–0,94).

Ribociklib 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-positiv och HER2-negativ MBC [1163]. Den primära effektvariabeln som var progressionsfri överlevnad utföll positivt med en HR på 0,56 (95 % KI 0,43–0,72). Vid 18 månader var överlevnaden utan progression 63 % respektive 42 % till fördel

för letrozol + ribociklib. Data för total överlevnad var ännu inte mogna vid 2:a interimsanalys med det finns en numerisk fördel till letrozol + ribociclib (50 vs. 66 dödsfall, HR: 0,746, 95 % KI: 0,517–1,078) [1164]. Finala överlevnadsdata data visar att ribociclib i kombination med AI som förstalinjesbehandling ger en medianöverlevnad på 5,3 år (63.9 månader – jämfört med 51.4 månader för patienter randomiserade till placebo + letrozol [1165]. Neutropeni grad 3–4 förekom hos 59 % hos de som fått letrozol + ribociklib, mot 1 % hos de som fått letrozol + placebo [1163]. Ribociklib har även studerats i en annan placebokontrollerad fas 3-studie tillsammans med fulvestrant som första och andra linjens behandling hos postmenopausala kvinnor med ER positiv och HER2-negativ MBC (n= 726) [1166]. Vid en uppföljningstid av 42 månader var 58 % av patienterna i kombinationsarmen i livet jämfört med 46 % i kontrollarmen. Denna signifikanta förlängning av överlevnaden uppfyllde studiens sekundära effektmått vid en i förväg specificerad interims analys (median OS ej uppnådd vs. 40,0 månader; HR=0,724 95 % KI 0,568–0,924 p=0. 00455). Även PFS förlängdes hos patienter som fick ribociklib i kombination med fulvestrant (HR=0,587 95 % KI 0,586–0,924). I en uppdaterad analys (medianuppföljningstid på 56,3 månader) kunde man bekräfta OS-vinst (53,7 vs. 41,5 månader; HR 0,73; 95 % KI: 0,59–0,90). OS-vinsten var tydlig i alla subgrupper inklusive patienter med levermetastaser, patienter med minst 3 metastaslokaler, eller vid endokrinresistens sjukdom [1167].

Ribociklib är för närvarande den enda CDK 4/6-hämmare som har studerats hos premenopausala kvinnor i en dedikerat randomiserad studie som inkluderade 672 patienter. I studien fick alla patienter LHRH-analog med antingen TAM eller icke-steroid AI och blev randomiserade mellan ribociklib eller placebo. Den progressionsfria överlevnaden förlängdes från 13,0 månader i placeboarmen till 23,8 månader i ribociklibarmen (HR 0,55, 95 % KI 0,44–0,69) [1168]. I en prespecifierad interimanalys av överlevnadsdata efter 192 händelser kunde man se en signifikant förbättrad total överlevnad med tillägg av ribociklib med en absolut skillnad i 4-årsöverlevnad på 24,2 % (70,2 % vs 46,0 %, HR 0,71, 95 % KI 0,54–0,95) [1169]. Ytterligare en CDK 4/6-hämmare, abemaciklib, är studerad både som första och andra linjens behandling. I en andra linjens placebokontrollerad studie (en viss andel patienter behandlades efter återfall inom 12 månader efter postoperativ behandling, det vill säga första linjen) randomiserades 669 patienter mellan abemaciklib 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 % KI 0,49–0,681, p < 0,001). Abemaciklibarmen hade väsentligen mer diarrébiverkningar, 86,4 % jämfört med 24,7 %. Neutropenifrekvensen var 46 % versus 4 %; denna CDK 4/6-hämmare har alltså en annorlunda biverkningsprofil jämfört med palbociklib och ribociklib [1170]. I en nyligen publicerad interimsanalys avseende totala överlevnaden kunde man se en signifikant överlevnadsvinst på 9,4 månader till fördel för abemaciclib + fulvestrant (median överlevnad 46,7 vs. 37,3 månader, HR: 0,675, 95 % KI: 0,606–0,945) [1171]. I en första linjens studie randomiserades 493 patienter mellan icke-steroid AI och abemaciklib eller icke-steroid AI och placebo, och man noterade en signifikant längre progressionsfri överlevnad med abemaciklib (28,2 månader vs 14,8 månader, HR 0,54, 95 % KI 0,42–0,70). Problemet med höga diarréfrekvenser fanns i den studien i abemaciklibarmen (82,3 % alla grader, 9,5 % grad 3–4) [1172].

Det finns inga direkt jämförande studier bland de olika CDK 4/6 hämmare. I en network meta-analys kunde man inte se någon signifikant skillnad avseende progressionsfri överlevnad bland de olika CDK 4/6 hämmare utan tillägg av CDK 4/6 hämmare till antingen AI eller fulvestrant förbättrade progressionfri överlevnad i jämförelse med enbart AI eller fulvestrant oavsett typ av CDK 4/6 hämmare eller patient karakteristiska [1173].

En meta-analys av randomiserade data från alla tre tillgängliga CDK 4/6-hämmare kunde bekräfta att kombinationsbehandling leder till en statistiskt signifikant och kliniskt meninfull förbättring på antal objektiva responser, progressionsfri- samt total överlevnad. Tilläggseffekten kunde bekräftas för olika subgrupper inklusive premenopausala kvinnor, patienter med viscerala metastaser, patienter med enbart skelettmetastaser, äldre patienter. Som förväntad var risken för biverkningar större med kombinationsbehandling [1174].

Det finns än så länge data från 2 randomiserade studier som jämför kombination av CDK 4/6 hämmare med endokrinbehandling och cytostatika. I fas 2 Young-PEARL studie randomiserade man premenopausala kvinnor med MBC till antingen exemestan plus GnRH-analog plus palbociclib eller capecitabin. Efter a medianuppföljning på 17 månader kunde man se en signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad för palbociclib-armen med 20,1 vs. 14,4 månader (HR: 0,659, 95 % KI 0,437–0,994) [1175]. I fas 3 PEARL studie randomiserade man 601 postmenopausala kvinnor med MBC till antingen exemestan eller funvestrant plus palbociclib eller till capecitabin [1176]. Man kunde inte se någon signifikant skillnad avseende progressionsfri överlevnad mellan armarna. I finala analysen av PEARL studie avseende total överlevnad kunde man inte heller se någon skillnad mellan armarna [1177]. I en indirekt jämförelse mellan CDK 4/6 hämmare och cytostatika genom en network metaanalys kunde man inte se att det finns någon cytostatikabehandling som har större chans att leda till bättre progressionfri överlevnad jämfört med CDK 4/6 hämmare [1178]. I Sverige har pågått en fas 2 studie (PASIPHAE) som randomiserade patienter med metastastisk ER+/HER- bröstcancer som progredierat på endokrin terapi mellan antingen fulvestrant plus palbociclib (plus GnRH-analog för premenopausala patienter) eller capecitabin. Studien har ett translationellt fokus och syftar till att jämföra PFS och livskvalitet mellan armarna men även identifiera prediktiva markörer för val mellan dessa två behandlingsalternativ.

Alla tre CDK 4/6-hämmare är godkända av EMA och det finns beslut om generell subvention av TLV i kombination med både letrozol och fulvestrant. Det europeiska godkännandet av dessa läkemedel, både i kombination med letrozol och med fulvestrant, kräver tillägg av LHRH-analog (ooforektomi) om behandling ges till pre- och perimenopausala kvinnor.

En explorativ retrospektiv analys av prospektiva studier behöver diskuteras här, eftersom om resultat konfirmeras i prospektiva studier kommer det att påverka behandlingsstrategier kring CDK 4/6-hämmare. I den analysen studerade man 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) [1179] respektive PALOMA 3-studien [1180]. Östrogenreceptormutationsfrekvensen i plasma var 39 % i SoFEA-studien och 25,3 % i PALOMA 3-studien [1181]. Följaktligen ingår relativt få individer, uppdelat på respektive behandlingsarm, vilket är en osäkerhetsfaktor.

Man noterade att effekten av fulvestrant var väsentligen bättre än för examestan avseende den progressionsfria överlevnaden hos de med mutationer (HR 0,52, 95 % KI 0,3–0,92, p = 0,02), medan patienter som inte hade påvisade östrogenreceptormutationer i plasma inte visade någon skillnad i effekt av examestan respektive fulvestrant. I kombinationen av fulvestrant med eller utan palbociklib förbättrades den progressionsfria överlevnaden på ett likvärdigt sätt oavsett om mutationer förelåg eller inte [1181].

Sammanfattningsvis finns alltså tydlig biologisk rational varför palbociklib-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 palbociklib om man kombinerar med en aromatashämmare [1181]. Den hypotesen testas nu i en prospektiv randomiserad studie (PADA-1). Nyligen har dock publicerat en randomiserad fas II studie (486 patienter) som jämförde letrozol-palbociklib med fulvestrant-palbociklib som 1:a linjens behandling hos 486 patienter med spridd hormonreceptor positiv bröstcancer utan att ta hänsyn till östrogenreceptormutationer och kunde inte visa någon skillnad på varken progressionsfri eller total överlevnad för någon av armar [1182].

18.3.3 Endokrin behandling kombinerat med mTOR-hämmande läkemedel

En annan möjlighet till endokrint baserad behandling är att kombinera endokrin behandling med everolimus som är en mTOR-hämmare. Everolimus är ett peroralt läkemedel som hämmar PI3K/AKT-signalvägen [1183, 1184].

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 [1145]. 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 % KI 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, hyperglykemi, fatigue och pneumonit var samtliga mer vanliga i samband med everolimusbehandling [1145]. Den kombinationen testades också i jämförelse med enbart everolimus eller kapecitabin i en randomiserad studie som inkluderade 309 patienter [1185]. Progressionsfri överlevnad var längre för exemestan + everolimus jämfört med enbart everolimus (8,4 månader vs 6,8 månader; HR 0,74, 95 % KI 0,57–0,97) och det noterades en numerisk men icke-statistiskt signifikant skillnad till fördel för kapecitabin i jämförelse med exemestan + everolimus (9,6 månader vs 8,4 månader, HR 1,16, 95 % KI 0,52–0,84). Det fanns flera grad 3–4-biverkningar med kombinationen än med kapecitabin.

Everolimus har även kombinerats med TAM i en randomiserad fas 2-studie med TAM enbart i kontrollarmen [1186]. 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 tid till progression 0,54 (95 % KI 0,36–0,81) samt riskkvoten för total överlevnad 0,45 (95 % KI 0,25–0,81) [1186]. Liknande resultat noterade man i en nyligen publicerad randomiserad studie där 131 patienter med AI-resistent metastaserad bröstcancer fick antingen fulvestrant + everolimus eller enbart fulvestrant [1187]. Den progressionsfria överlevnaden, som var studiens primära effektmått, förbättrades med kombinationsbehandlingen med 5,3 månader (10,3 månader versus 5,1 månader, HR 0,61, 95 % KI 0,40–0,92). Som förväntat fick patienter med kombinationen flera biverkningar av grad 3–4 i form av mukosit och pneumonit.

18.3.4 Endokrin behandling kombinerat med PI3K-hämmare

PI3K är enzymer som aktiverar den PI3K/AKT/mTOR-signaleringsväg som är associerad med ökad cellprofileration och cellöverlevnad. Klass I PI3K-enzymer har 4 katalytiska isoformer, nämligen α, β, γ och δ. PIK3CA-genen kodar den katalytiska isoformen α av klass I PI3K-

enzymer. Aktiverande somatiska mutationer av PIK3CA-genen inducerar PI3K-enzymer, vilket i sin tur leder till en överaktivering av PI3K/AKT/mTOR-signaleringsvägen.

Aktiverande mutationer i PIK3CA-genen förekommer hos cirka 40 % av alla patienter med avancerad hormonreceptorpositiv bröstcancer och är kopplade till sämre prognos [1188, 1189].

Pan-PI3K-hämmaren (som hämmar alla 4 katalytiska isoformer av PI3K) buparlisib har studerats i en randomiserad fas 3-studie, där 432 patienter med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ metastaserad bröstcancer efter progression på antihormonell behandling och mTOR-hämmare blev randomiserade till antingen buparlisib plus fulvestrant, eller enbart fulvestrant [1190]. Tillägget ledde till en statistiskt signifikant med kliniskt blygsam förlängd progressionsfri överlevnad (3,9 vs 1,8 månader; HR 0,67, 95 % KI 0,53–0,84) och en oacceptabel ökning av grad 3–4-toxiciteter inklusive stegring av transaminaser, hyperglykemi och hypertoni, samt psykiatriska komplikationer (ångest, depression och suicidförsök).

Taselisib är en till PI3K-hämmare som hämmar alla isoformer förutom β och därför kallas för β-sparing-hämmare. I en randomiserad fas 3-studie, randomiserade man 516 patienter med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ och PIK3CA-muterad metastaserad bröstcancer som hade progredierat på tidigare behandling med aromatashämmare till antingen taselisib plus fulvestrant, eller placebo plus fulvestrant [1191]. Progressionsfri överlevnad förlängdes med 2 månader (7,4 vs 5,4 månader, HR 0,70) och objektiva responser var 28 % i taselisibgruppen vs 11,9 % i placebogruppen. De vanligaste grad 3–4-biverkningarna i taselisibgruppen var diarréer (12 %), hyperglykemi (10 %) och kolit (3 %), och flera patienter i taselisibgruppen var tvungna att avbryta behandlingen på grund av biverkningar (17 % vs 2 %). Författarens konklusion var att talselisib inte har någon klinisk nytta med tanke på modest effekt och biverkningsprofilen.

Alpelisib är den första PI3K-hämmare specifikt för isoformen PI3K α som har testats i en randomiserad fas 3-studie, SOLAR-1 studie [1192]. I den studien inkluderades 572 patienter med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ metastaserad bröstcancer som hade fått återfall eller progression på tidigare behandling med aromatashämmare. Patienterna stratifierades beroende på PIK3CA-mutationsstatus, och det var 341 patienter med PIK3CA-mutation. Efter stratifiering randomiserade man patienter till antingen fulvestrant plus alpelisib, eller fulvestrant plus placebo. I PIK3CA-mutationskohorten förlängdes den progressionsfria överlevnaden i alpelisibgruppen med 5,3 månader (11,0 vs 5,7 månader, HR 0,65, 95 % KI 0,50–0,85). Flera patienter i alpelisibgruppen fick grad 3–4-biverkningar inklusive hyperglykemi (36,6 % vs 0,7 %), hudutslag (9,9 % vs 0,3 %) och diarréer (6,7 % vs 0,3 %). Biverkningarna ledde till behandlingsavbrott hos 25 % av patienterna i alpelisibgruppen. I slutliga analysen avseende överlevnad i PIK3CA-muterad kohort kunde man se en numerisk skillnad på OS (39,3 vs. 31,4 månader) som inte nådde statistiskt signifikans (HR 0,86; 95 % KI: 0,64–1,15) medan mediantid till initiering av cytostatika var längre i alpelisib-armen (23,3 vs. 14,8 månader; HR 0,72; 95 % KI: 0,54–0,95) [1193].

Dessa resultat ledde till EMA godkännande av alpelisib i kombination med fulvestrant hos patienter med HR-positiv, PIK3CA-muterad bröstcancer efter sjukdomsprogress på endokrinbehandling i monoterapi. Man begränsar, således, användning av alpelisib till patienter som inte har tidigare fått behandling med CDK 4/6-hämmare. Den begränsingen baseras på att det endast fanns 20 patienter i SOLAR-1 studie som hade fått CDK4/6-hämmare innan inklusion i studie. Det finns data från en fas II studie (BYLieve) där 121 patienter med PIK3CA-mutation och progress under behandling med AI plus CDK 4/6-hämmare fick behandling med fulvestrant plus alpelisib och man noterade en median PFS på 7,3 månader och 6-mån PFS rate på 50,4 % [1194]. Data från BYLieve är betryggande avseende effektivitet av alpelisib efter

sjukdomsprogress på CDK 4/6-hämmare och alpelisib har fått en generell subvention i Sverige som tillåter användning av alpelisib plus fulvestrant efter sjukdomsprogress på CDK 4/6-hämmare och AI.

Data från BYLieve är betryggande avseende effektivitet av alpelisib efter sjukdomsprogress på CDK 4/6-hämmare men subvention av alpelisib i Sverige är baserad på EMAs indikation som begränsar användning av alpelisib till patienter som inte har tidigare fått CDK4/6-hämmare.

Det finns innga data från någon direkt jamförelse mellan alpelisib och CDK 4/6-hämmare. I en indirekt jämförelse genom en network meta-analys kunde man se att CDK4/6-hämmare verkar vara mer effektiva än PI3K/AKT/mTOR hämmare generellt som andra linjens behandling [1195].

Med tanke på nuvarande evidens och EMAs indikation för alpelisib är kombination av fulvestrant plus alpelisib ett rimligt behandlingsalternativ för patienter med PIK3CA-mutation och progress på endokrinbehandling i monoterapi. För samma patientgrupp är CDK 4/6-hämmare plus fulvestrant också ett behandlingsalternativ. Val av behandling mellan CDK 4/6-hämmare och alpelisib för den patientgruppen bör baseras på biverkningsprofil och förväntad tolerabilitet. Det är värt att notera att expert opinion från ABC-riktlinjer anser, utifrån nuvarande evidens, att den mest adekvata behandlingssekvens i den subgruppen är CDK4/6-hämmare plus AI som första linje följd av alpelisib plus fulvestrant som andra linje [3].

Capivarsetib är en AKT-hämmare som verkar på samma signaleringsväg som PIK3-hämmare (PI3K/AKT/mTOR signalväg). I en randomisera fas 2 studie undersökte man effekten av capivarsetib som tillägg till fulvestrant jämfört med fulvestrant plus placebo hos patienter med HR-positiv bröstcancer och progress på AI. Totalt randomiserades 140 patienter och man noterade en statistiskt signifikant förbättrad PFS i capivarsetib-armen (10,3 vs. 4,8 månader; HR: 0,58; 95 % KI: 0,39–0,84) oavsett PIK3CA-status [1196]. Capivarsetib testas nu i en fas 3 randomiserad studie (CAPItello-291).

Det finns ingen direkt jämförande studie mellan CDK4/6-hämmare och alpelisib.

18.4 Cytostatikabehandling

Rekommendationer

- För patienter med påvisat receptornegativ cancer eller biologiskt eller kliniskt aggressivt bröstcanceråterfall bör man direkt erbjuda cytostatikabehandling med hänsyn till ålder, tidigare given tilläggsbehandling, sjukdomsutbredning, samsjuklighet och tid i relation till primärt insjuknande (A).
- Patienter som svarat på flera linjers cytostatikabehandling bör alltså erbjudas ytterligare linjers behandling (A).
- Cytostatikabehandling bör ges med längre duration eftersom det ger en längre progressionsfri överlevnad samt total överlevnad än samma cytostatika med kortare duration (A). Således bör cytostatikabehandling fortsätta till progression eller oacceptabla biverkningar (A).
- Läkemedel med god dokumentation vid cytostatikabehandling av metastaserad bröstcancer är antracykliner, taxaner, kapecitabin, vinorelbin, eribulin (ger ett par månaders överlevnadsvinst givet i linje 3 till 6) och gemcitabin tillsammans med paklitaxel eller platinumsalter (A).

- DPD (dihydropyrimidindehydrogenas) test bör utföras på alla patienter innan start av behandling med kapecitabin (B).

Första linjens behandling:

- Antracyklinbaserad cytostatikabehandling. I regel rekommenderas singelbehandling vid MBC, men FEC/EC är en väl beprövad kombination som kan övervägas som alternativ till epirubicin singelbehandling (A). Taxaner är också ett alternativ som 1:a linjens behandling (A) (++++).
- Liposomalt doxorubicin bör övervägas i stället för konventionell antracyklinbehandling om det finns risk för hjärttoxicitet (A).
- *BRCA*-muterad trippelnegativ MBC: Behandling med platinum som singelbehandling bör övervägas i stället för antracyklinbaserad behandling eller taxanbehandling (B).
- Trippelnegativ bröstcancer: Om kombinationsbehandling är aktuell (t.ex. vid hotande viscerala metastaser) bör man överväga i första hand platinumbaserad kombination med taxaner eller gemcitabin (A).

Andra linjens behandling:

- Taxaner eller vinorelbin som singelbehandling eller i kombination, om dessa preparat inte ingått i första linjens behandling (A). Antracyklinbaserad behandling är också ett alternativ om det inte har givits som 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).

18.4.1 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 progression, i synnerhet då risken för organsvikt bedöms som stor.

Det saknas välgjorda studier som svarar på om man ska ge cytostatika som singelbehandling sekventiellt eller kombinationscytostatikabehandling, men slutsatsen i en nyligen publicerad översiktsartikel [1197] är att singelbehandling sekventiellt i regel är att föredra. Visserligen ger kombinationsbehandling i regel högre remissionsfrekvens och även längre tid till progression men mer toxicitet. Däremot finns det inga entydiga bevis för att kombinationsbehandling leder till förlängd total överlevnad [1197]. 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 [1198]. 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 progression [817, 1199, 1200].

Om det bedöms som väsentligt att optimera chansen till en objektiv respons, till exempel vid svåra eller livshotande symtom, bör dock kombinationscytostatikabehandling övervägas i första hand. Metaanalyser har vidare visat en måttlig överlevnadsvinst för längre duration jämfört med kortare samt för högre dosintensitet jämfört med lägre [1198].

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 [1201]. Analysen visade att längre behandlingsduration gav en måttlig förlängning av den totala överlevnaden (HR 0,91, 95 % KI 0,84–0,99). Förlängningen av den progressionsfria överlevnaden var mer uttalad med en riskkvot på 0,64 (95 % KI 0,55–0,76). Det är accepterat att frånvaro av progression 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 [1201].

18.4.2 Första linjens cytostatikabehandling

Som första linjens cytostatikabehandling rekommenderas i regel antracyklinbaserad behandling, vilket ger en signifikant förbättring av medianöverlevnaden jämfört med CMF-baserad behandling [1198]. I Sverige har det varit vanligt med epirubicin kombinerat med cyklofosfamid 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 singelbehandling [1202].

För patienter som tidigare behandlats med antracyklin i den postoperativa situationen är förstahandsvalet paklitaxel eller docetaxel. Doxorubicin (75 mg/m^2) har jämförts med paklitaxel (200 mg/m^2) i en randomiserad studie med 331 patienter [1203]. Signifikant bättre remission 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 [1203].

I en annan studie av första linjens cytostatika randomiserades 326 patienter mellan 75 mg doxorubicin/m^2 och docetaxel 100 mg/m^2, båda givet var 3:e vecka [1204]. Den objektiva remissionsfrekvensen var 33 % för doxorubicinarmen och 48 % för docetaxelarmen (p = 0,008). Tiden till sjukdomsprogression 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 vanligare i docetaxelarmen [1204].

Pegylerat liposomalt doxorubicin används i viss mån vid behandling av metastaserad bröstcancer på grund av mindre hjärtbiverkningar än vid konventionell antracyklinbehandling, vilket är visat i jämförelse med doxorubicin [1205]. I studien som inkluderade 509 patienter var även alopeci, kräkningar och illamående samt neutropeni mindre vanligt med det pegylerade läkemedlet. Hand-fotsyndrom och mukosit var dock vanligare. Man kunde inte se några signifikanta skillnader för remissionsfrekvens, progressionsfri överlevnad eller överlevnad (21 vs 22 månader) [1205].

Det har publicerats ytterligare en randomiserad studie med pegylerat doxorubicin kombinerat med cyklofosfamid jämfört med epirubicin och cyklofosfamid för antracyklinnaiva kvinnor i första linjens situation. Totalt 160 patienter randomiserades och den primära effektvariabeln

remissionsfrekvens visade ingen signifikant skillnad, däremot sågs en ökad förekomst av neutropeni samt mukosit för armen med pegylerat doxorubicin [1206].

En tredje randomiserad studie av 751 tidigare antracyklinbehandlade patienter har nyligen publicerats [804]. Patienterna randomiserades mellan pegylerat doxorubicin 30 mg/m^2 kombinerat med docetaxel 60 mg/m^2, jämfört med docetaxel 75 mg/m^2. Intervallet var 3 veckor i båda armarna. Tiden till progression 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 [804].

En metaanalys av 10 randomiserade studier varav 5 jämförde liposomalt doxorubicin med konventionella antracykliner visade en lägre risk för hjärttoxicitet med liposomalt doxorubicin (OR 0,46, 95 % KI 0,23–0,92) och jämförbara resultat avseende progressionsfri samt total överlevnad [1207].

Paklitaxel har jämförts med CMF + prednisolon i en randomiserad studie med 209 patienter [1208] (++). Paklitaxel gavs i dosen 200 mg/m^2 kontra klassisk peroral CMFP. Den objektiva responsfrekvensen var i paklitaxelarmen 29 % medan den i CMFP-armen var 35 % (p = 0,37). Tiden till sjukdomsprogression 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, mukosit och sjukdomsvård på grund av allvarliga infektioner. Livskvaliteten bedömdes dock vara likvärdig i de båda armarna [1208].

Som första linjens behandling har 267 patienter med MBC randomiserats mellan 5-FU, doxorubicin och cyklofosfamid (FAC) och doxorubicin och paklitaxel (AT) [1199]. 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) [1199].

Det finns även 2 studier med visad överlevnadsvinst av docetaxel kombinerat med antracyklin som första linjens cytostatikabehandling [1209, 1210]. I dessa studier ingick 142 respektive 216 patienter som randomiserades mellan ET och FEC respektive AT och FAC [1209, 1210]. Medianöverlevnaden för den taxanbaserade regimen var 34 jämfört med 28 månader respektive 22,6 jämfört med 16,2 månader [1209, 1210]. Utöver dessa studier finns det 4 ytterligare studier som inte har kunnat påvisa någon överlevnadsvinst genom taxantillägg [1211-1214]. Genomgående visar dock också dessa studier en något högre responsfrekvens för den taxanbaserade armen.

Inom ramen för Cochranesamarbetet har man identifierat 28 studier av taxanbaserad behandling [1215]. Man finner en statistiskt signifikant överlevnadsvinst då alla linjers behandling tagits med och man registrerar 4 477 dödsfall av 6 871 randomiserade patienter. HR för död fortsätter vara signifikant även om analysen inskränker sig till första linjens behandling (20 studier) (HR 0,93, 95 % KI 0,87–0,99). Taxanbehandling ledde till högre risk för neuropati (RR 4,8) och alopeci (RR 2,4) men lägre risk för illamående (RR 0,62) jämfört med icke-taxanbaserad cytostatikabehandling [1216].

Sentida studier har visat att trippelnegativ bröstcancer tycks ha en högre känslighet för platinumbaserad cytostatikabehandling, dock kommer denna kunskap framför allt från preoperativa studier där man behandlat tumörer i stadium 2–3. I en nyligen publicerad

systematisk översikt [299] såg man att trippelnegativa tumörer oftare (OR 1,96) svarade med pCR på platinumbaserad behandling jämfört med icke-platinumbaserad behandling. Det konceptet testades vid metastaserad bröstcancer i en nyligen publicerad randomiserad studie där 376 patienter med trippelnegativ bröstcancer fick antingen karboplatin eller docetaxel som första linjens behandling [1217]. Det primära effektmåttet var objektiva responser och man såg ingen skillnad i intention-to-treat-populationen. Däremot kunde man påvisa signifikanta högre responser med karboplatin jämfört med docetaxel hos patienter med germline *BRCA*-mutation (objektiv respons 68 % med karboplatin vs 33 % med docetaxel).

Således finns det evidens för att använda platinumsalter vid tidiga linjer vid metastaserad *BRCA*-muterad trippelnegativ bröstcancer, men man kan inte generellt rekommendera platinumsalter som första linjens behandling vid icke-*BRCA*-muterad trippelnegativ bröstcancer. Däremot finns det stöd för att använda platinumbaserad kombinationsbehandling i stället för icke-platinumbaserade kombinationer vid metastaserad trippelnegativ bröstcancer där kombinationen kommer i fråga (t.ex. vid hotande viscerala metastaser) [1218, 1219].

18.4.3 Andra och senare linjers cytostatikabehandling

För patienter som tidigare behandlats med antracyklin är vanligen en taxan förstahandsvalet. I en direkt jämförande studie med 449 patienter som randomiserades mellan docetaxel 100 mg/m^2 och paklitaxel 175 mg/m^2 gav docetaxel längre överlevnad, 15,4 månader jämfört med 12,7; HR 1,41 (95 % KI 1,15–1,73) [1220]. Även remissionsfrekvensen och tiden till progression var bättre för docetaxel.

I en studie av 392 patienter som tidigare fått antracyklinbaserad behandling jämfördes docetaxel med mitomycin + vinblastin. Remissionsfrekvensen var signifikant högre i docetaxelgruppen ($p < 0,0001$) [1200]. Tiden till sjukdomsprogression 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 ($p = 0,0097$) [1200]. 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 ($p < 0,001$) [1221]. 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 3 studierna ovan där docetaxel gett förlängd överlevnad har man genomgående använt dosen 100 mg/m^2. 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^2 givet var 3:e vecka vilket i en randomiserad studie gav mindre biverkningar (neutropen feber, perifera ödem, asteni) men även lägre remissionsfrekvens, 23 % jämfört med 36 % för 75 mg/m^2 versus 100 mg/m^2 [806].

För docetaxel är inte veckovis behandling effektivare än behandling med 3 veckors intervall, vilket styrks av en färsk metaanalys [1222]. Däremot får det anses visat att veckovis behandling med paklitaxel är effektivare än paklitaxel var 3:e vecka [1223]. Seidman och medarbetare rapporterade förlängd total överlevnad (24 vs 12 månader) för veckovis behandling, och även remissionsfrekvensen (42 % vs 29 %) samt tiden till progression (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 postoperativa situationen i en stor randomiserad studie av paklitaxel veckovis mot var 3:e vecka [1224] samt av

en metaanalys i den metastatiska situationen [1222]. Den sistnämnda analysen präglas dock av stor heterogenitet i designen av de ingående studierna.

För antracyklinrefraktära patienter har man visat en signifikant överlevnadsvinst för vinorelbin jämfört med melfalan [1225].

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 2 singelarmsstudier och 454 patienter i en fas 3-studie jämförande paklitaxel 175 mg/m^2 givet var 3:e vecka med nab-paklitaxel 260 mg/m^2, också givet var 3:e vecka [1226]. Nab-paklitaxel demonstrerade en statistiskt signifikant högre remissionsfrekvens, 33 versus 19 % (p = 0,01), och statistiskt signifikant längre tid till sjukdomsprogression, 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) [1226]. 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 vanligare i nab-paklitaxel-armen, 10 versus 2 % (p = 0,01).

Ytterligare dokumentation föreligger i en nyligen publicerad metaanalys [1227]; 4 randomiserade studier ingick med 1 506 individer med nab-paklitaxel visavi paklitaxel och docetaxel respektive paklitaxel. Remissionsfrekvensen var likvärdig, så också den totala överlevnaden. Grad 3 och 4 hematologisk toxicitet var jämförbar, men sensorisk neuropati var vanligare hos nab-paklitaxel-gruppen, 16,9 versus 10 % (HR 1,89, 95 % KI 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 andra eller 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 [817]. Kombinationen av docetaxel och kapecitabin gav en statistiskt signifikant överlevnadsvinst (p = 0,01), 13,7 månader jämfört med 11,1 månader för enbart docetaxel [817]. Båda behandlingarna gav dock hög frekvens av grad 3-biverkningar, 71 % för docetaxel + kapecitabin och 49 % för docetaxel enbart [817].

Kapecitabin har också jämförts med eribulin, som första, andra eller tredje linjens behandling; patienterna måste ha fått både antracykliner och taxander. Man såg en trend till förbättrad totalöverlevnad med fördel för eribulin (HR 0,88, 95 % KI 0,77–1,00, p = 0,056) [1228]. I en explorativ subgruppsanalys av denna studie kunde man se en signifikant längre överlevnad hos patienter med trippelnegativ bröstcancer som behandlades med eribulin jämfört med kapecitabin [1229].

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 [1230]. Man gav paklitaxel 175 mg/m^2 var 3:e vecka i båda armarna med tillägg av gemcitabin 1 250 mg/m^2 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 [1230]. Gemcitabin har även testats som första linjens behandling hos 397 kvinnor > 60 år med metastaserad bröstcancer där man gav 1 200 mg/m^2 dag 1, 8 och 15. Kontrollarmen innehöll epirubicin 35 mg/m^2 dag 1, 8 och 15. Resultaten för gemcitabin enbart var nedslående med endast 16 % remissioner jämfört med 40 % för epirubicin, och även överlevnaden visade fördel för epirubicin med 19 vs 12 månader (p = 0,0004) [1231].

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 remissionsfrekvenser på 15–26 % och en medianöverlevnad på 10–15 månader samtidigt som toxiciteten är tolererbar, med grad 3–4-biverkningar som diarréer och hand-fotsyndrom hos 12 % respektive 15 % av patienterna [816].

Även pegylerat liposomalt doxorubicin har studerats i en studie av tidigare taxanbehandlade kvinnor där majoriteten även hade fått antracyklinbehandling [1232]. Totalt 301 patienter randomiserades mellan antingen pegylerat doxorubicin och vinorelbin, eller 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 [1232].

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 [1233, 1234].

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 cytostatikalinjer [1235]. 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 % KI 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 [1236, 1237]. Risken för selektionsbias som förklaring till dessa resultat framfördes [1238]. I dagsläget finns data rapporterade från 3 randomiserade och prospektiva studier med totalt 469 patienter [1239-1241]. 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 [1242].

För patienter som svarat på tidigare linjers behandling kan man överväga att fortsätta med ytterligare linjers behandling om patientens allmäntillstånd tillåter [1243, 1244].

18.5 Målriktad läkemedelsbehandling

18.5.1 HER2-receptorblockerande läkemedel

Sammanfattning

- Pertuzumab i kombination med trastuzumab givet tillsammans med docetaxel ger en tydlig median överlevnadsvinst på 15,7 månader jämfört med trastuzumab + docetaxel. Pertuzumab ökar inte på ett markerat sätt toxiciteten och försämrar inte livskvaliteten (+++).
- Trastuzumab-deruxtecan som 2:a linjens behandling ger en kliniskt och statistiskt signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad och högre objektiva responser än trastuzumab-emtansin (+++).
- Trastuzumab-emtansin med eller utan pertuzumab ger ingen statistiskt signifikant förbättring av den progressionsfria överlevnaden men en tydlig trend till förbättrad responsduration och mindre biverkningar, jämfört med trastuzumab + taxan (+++).
- För patienter som sviktat på en tidigare linje med HER2-baserad behandling ger trastuzumab-emtansin en tydlig överlevnadsvinst (+++).
- Trastuzumab-emtansin som tredje och senare linjers behandling ger en tydlig överlevnadsvinst jämfört med annan behandling som inkluderar HER2-receptorblockad (+++).
- Trastuzumab-deruxtecan som tredje eller senare linje ger hållbara tumörregressioner och längre progressionsfri överlevnad än historiska kontroller (++).
- Trippelkombination med trastuzumab – kapecitabin – tukatinib som tredje eller senare linje ger en överlevnadsvinst på 4,5 månader jämfört med trastuzumab – kapecitabin med en bevisad effekt vid hjärnmetastaserad sjukdom också (+++).
- 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 (+++). Tillägg av pertuzumab i en kombination av trastuzumab och aromatashämmare ger en längre progressionsfri överlevnad men inte längre totalöverlevnad (+++).
- För patienter som sviktat på flera linjers behandling som innehåller trastuzumab ger kombinationen trastuzumab + lapatinib en tydlig överlevnadsvinst jämfört med enbart lapatinib (+++).

Rekommendationer för HER2-riktad behandling

- Behandling med trastuzumab ska erbjudas patienter med tumörer som har starkt överuttryck (IHC3+/FISH-positivitet) av HER2 (A).
- 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.

Första linjens behandling

- Patienter bör få trippelkombinationen pertuzumab, trastuzumab och docetaxel/paklitaxel, eftersom det är den effektivaste behandlingen vid första linjens behandling av HER2-positiv MBC (A). När cytostatikabehandling avslutas bör man överväga underhållsbehandling med endokrin terapi i samband med trastuzumab/pertuzumab för HER2-positiva/ER-positiva tumörer (C).
- Trastuzumab-emtansin som första linjens behandling kan övervägas om patienten har svårt att tolerera ovanstående standardbehandlingar, eftersom biverkningarna är mindre, men effekten på den totala överlevnaden är inte studerad visavi den nuvarande bästa standardregimen (B). Ett alternativ är att kombinera pertuzumab + trastuzumab med vinorelbin som har mer gynnsam biverkningsprofil än taxaner (C).
- För HER2-positiva och ER-positiva tumörer kan man också överväga trastuzumab med eller utan pertuzumab kombinerat med endokrin behandling för dem som har svårt att tolerera cytostatikabehandling (B).
- Behandling med pertuzumab + trastuzumab fortsätter tills sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar (B).

Andra linjens behandling

- Patienter som sviktat på anti-HER2-baserad behandling i första linjen bör erbjudas trastuzumab-emtansin (B).

Tredje och senare linjers behandling

- Trastuzumab-deruxtecan bör erbjudas efter två linjens av anti-HER2-behandling (B).
- Trastuzumab-emtansin bör erbjudas om det inte har givits tidigare (B). Vid tredje linjens behandling rekommenderas trastuzumab-deruxtecan över trastuzumab-emtansin.
- Tukatinib i kombination med trastuzumab och kapecitabin kan erbjudas till patienter som har fått minst två tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer (B). Det finns inga direkta jämförelser mellan tukatinib och trastuzumab-deruxtecan; indirekta jämförelser gör att för tredje linjens behandling rekommenderas i första hand trastuzumab-deruxtecan över tukatinib - trastuzumab - kapecitabin (B).
- Trastuzumab i kombination med olika cytostatika som inte är erbjudna tidigare (B).
- Lapatinib har mer biverkningar och sämre effekt än trastuzumab och bör därför vara ett tredjehandsval (A).
- Kombinationen trastuzumab och lapatinib kan övervägas i tredje eller senare linjers behandling (B).

- Kombinationen lapatinib och kapecitabin kan övervägas i tredje eller senare linjers behandling (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.

Behandlingsprinciper vid hjärnmetastaserad HER2-positiv bröstcancer

- Vid singel eller oligometastatisk (2–4 metastaser) hjärnmetastasering bör man överväga kirurgisk exstirpation med eller utan postoperativ stereotaktisk strålbehandling alternativt stereotaktisk strålbehandling beroende på symtom, lokalisation samt storleken på metastaser och resektabilitetsbedömning (B). Helhjärnsbestrålning bör undvikas i den situationen för att undvika risken för kognitiv påverkan (B).
- Vid extensiv hjärnmetastasering bör man överväga helhjärnsbestrålning om patientens allmäntillstånd tillåter alternativt enbart best supportive care (C).
- Om patienten står på systemisk onkologisk behandling och den extrakraniella metastaseringen inte har progredierat vid diagnos av hjärnmetastaser, behöver man inte byta den systemiska behandlingen (C). Om det finns progression på extrakraniella metastaser samtidigt med hjärnmetastaseringen, bör man byta den systemiska behandlingen och man bör erbjuda anti-HER2-behandling enligt samma principer som det står ovan.

Trastuzumab som singelbehandling är måttligt effektivt vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I en fas 2-studie [1245] 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 [1245].

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 [838]. Medianöverlevnaden förlängdes genom tillägget av trastuzumab, 25,1 respektive 20,3 månader (HR 0,80, 95 % KI 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 grad 3–4) 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 % [838].

I ytterligare en prospektiv studie randomiserades 188 kvinnor till docetaxel med eller utan trastuzumab [1246]. 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 % [1246].

I en nordisk studie (HERNATA) jämfördes docetaxel + trastuzumab med vinorelbin + trastuzumab [1247] vid HER2-positiv MBC. Sammanlagt 284 patienter randomiserades men någon signifikant skillnad mellan armarna avseende tiden till progression kunde inte ses (docetaxel + T 12,4 månader; vinorelbin + T 15,3 månader), vilket gav en HR på 0,94 (95 % KI 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 [1247].

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 [1248], 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 [1249]. Det fanns ingen skillnad i hjärttoxicitet, men diarréer och febril neutropeni var vanligare i samband med pertuzumabkombinationen [1250]. Hälsorelaterad livskvalitet har också analyserats i studien, utan att man kunnat påvisa någon negativ inverkan av pertuzumabtillägget [1251]. I den finala analysen var medianöverlevnaden för docetaxel + trastuzumab + pertuzumab hela 56,5 månader och i placebogruppen (docetaxel + trastuzumab) 40,8 månader (HR 0,68, 95 % KI 0,56–0,84) [1250]. Effekten är dessutom i samma storleksordning oavsett om patienterna fått pre- eller postoperativ trastuzumab; denna grupp består dock bara 88 individer [1252].

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 [1253]. Den progressionsfria överlevnaden var likvärdig för behandlingsarmarna: 13,7 månader för trastuzumab plus en taxan, 14,1 månader för enbart trastuzumab emtansin (HR 0,91, 97,5 % KI 0,73–1,13, p = 0,13) och 15,2 månader för kombinationsarmen (HR 0,87, 97,5 % KI 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 [1253]. Relevansen kan också diskuteras, eftersom standardbehandling vid första linjens behandling numera är trastuzumab plus pertuzumab plus cytostatikabehandling [1250].

I en fas 2-studie inkluderades 106 patienter som fick första linjens behandling med trastuzumab + pertuzumab + vinorelbin som ett alternativ till taxaner [1254]. Rationalen bakom studien var att vinorelbin är mer tolerabel än taxaner och har visat effektivitet som första linjens behandling tillsammans med trastuzumab, enligt HERNATA-studien. Trippelkombinationen ledde till höga objektiva responser på 74,2 % och en median progressionsfri överlevnad på 14,3 månader.

Endokrin behandling i kombination med trastuzumab är undersökt i en randomiserad studie [1255]. 207 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 % KI 0,47–0,84). Medianöverlevnaden var dock inte signifikant bättre, 28,5 vs 23,9 månader. Den relativt korta tiden till progression 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 [1256] 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).

Trippelkombination med endokrin behandling (letrozol eller anastrozol) + pertuzumab + trastuzumab jämfört med endokrin behandling + trastuzumab som första linjens behandling är också undersökt i en randomiserad studie som inkluderade 258 patienter [1257]. Det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad var signifikant lägre med trippelkombination (18,9 vs 15,8 månader, HR 0,65, 95 % KI 0,48–0,89). Trippelkombinationen var associerad med högre risk för biverkningar (grad ≥ 3-biverkningar 50,4 % vs 38,7 %). I den studien accepterade man induktionsbehandling med cytostatika upp till 24 veckor inför start av endokrin behandling; 57 % av patienter fick induktionsbehandling. I en subgruppsanalys kunde man se att effekten på progressionsfri överlevnad var större hos patienter som inte fick induktionsbehandling jämfört med de som fick. Inga data om total överlevnad finns än så länge.

Behandlingen med pertuzumab + trastuzumab fortsätter tills progression eller oacceptabla biverkningar. Det finns ingen evidens för att fortsätta med den kombinationen vid sjukdomsprogression. Däremot finns det stöd för att fortsätta med trastuzumab vid progression.

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 [1258]. Även remissionsfrekvensen 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. I en poolad analys av 2 618 patienter som fick trastuzumab i kombination med olika cytostatika efter progression med första linjens behandling med trastuzumabkombination, kunde man visa objektiva responser på 28,7 % och en progressionsfri överlevnad på 7 månader [1259]. Värdet av fortsatt HER2-blockad styrks också av nedanstående studier som inkluderar lapatinib.

Tillägget av pertuzumab till trastuzumab och cytostatika i en senare linje och efter progression på trastuzumabbaserad kombination har testats i en randomiserad studie [1260]. Totalt blev 452 patienter randomiserade till antingen pertuzumab plus trastuzumab plus kapecitabin eller trastuzumab plus kapecitabin. Man såg ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad mellan grupperna (HR 0,82, 95 % KI 0,65–1,02). Man såg en numerisk skillnad på i median 8 månader avseende total överlevnad till fördel för pertuzumabtillägget, men den skillnaden är formellt inte statistiskt signifikant på grund av att analysen på överlevnaden gjordes med så kallat hierarchical test. Således finns det i nuläget inte vetenskapligt stöd om att erbjuda pertuzumabbehandling i senare linjer.

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 [1261]. 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 % KI 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 % KI 0,55–0,85). Förutom att trombocytopeni var vanligare vid TDM-1 var ett flertal andra biverkningar vanligare vid lapatinib plus kapecitabin [1261].

T-DM1 har har visats vara effektiv även vid senare linjer. I en randomiserad studie som inkluderade 602 patienter med minst 2 linjers behandling (inkl. trastuzumab och lapatinib) fick

patienterna antingen TDM-1 eller läkares val enligt klinisk praxis (68 % av patienterna fick trastuzumab + cytostatika) [1262]. Man såg en kliniskt och statistiskt signifikant förlängd överlevnad med TDM-1 jämfört med övrig behandling (22,7 vs 15,8 månader, HR 0,68, 95 % KI 0,54–0,85). Således bör man överväga TDM-1 vid senare linjer också om den inte har använts som andra linjens behandling.

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 [1263]. 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 % KI 0,43–0,77). För total överlevnad var det ingen signifikant skillnad (HR 0,78, 95 % KI 0,55–1,12). Ett bifynd i studien var färre fall med progression i CNS bland dem som fick lapatinib + kapecitabin, jämfört med dem som fick kapecitabin enbart [1263].

En fas 2-studie på 242 patienter med hjärnmetastaser visade dock en låg aktivitet av lapatinib enbart (6 % objektiva responser) [1264]. 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 remissionsfrekvens på 20 % (95 % KI 3,0–34 %). I en brittisk sammanställning av behandlingsresultat av kombinationen kapecitabin och lapatinib ingick 34 patienter med hjärnmetastaser och bland dessa noterades en remissionsfrekvens på 21 % (95 % KI 9–39) [1265]. I en fas 2-studie ingick 45 patienter med nyupptäckt hjärnmetastasering som fick som första linjens behandling lapatinib + kapecitabin utan strålbehandling av hjärnmetastaser [1266]. Man noterade höga objektiva responser i CNS (65,9 %).

Ovanstående positiva resultat med lapatinib + kapecitabin vid hjärnmetastasering ledde till en direkt jämförande randomiserad studie mellan lapatinib + kapecitabin och trastuzumab + kapecitabin med fokus på utveckling av hjärnmetastaser. Studien inkluderade 540 kvinnor med HER2-positiv MBC [1267]. 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 % KI 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 publicerats [1268]. Studien avbröts efter en interimsanalys som visade signifikant sämre progressionsfri överlevnad med lapatinibkombinationen jämfört med trastuzumabkombinationen, i median 9,1 respektive 13,6 månader, HR 1,48 (95 % KI 1,20–1,83, p < 0,001). Mer grad 3–4-biverkningar sågs i lapatinibarmen (diarré och utslag) [1268].

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 [1269]. 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. Dubbel HER2-blockad med lapatinib + trastuzumab i kombination med endokrin behandling har också visat en förbättrad progressionsfri överlevnad

jämfört med trastuzumab + endokrin behandling (11 vs 5,7 månader, HR 0,62, 95 % KI 0,45–0,88) eller lapatinib + endokrin behandling (11 vs 8,3 månader, HR 0,71, 95 % KI 0,51–0,98) i en randomiserad studie med 355 patienter som hade fått minst 1 linje behandling med trastuzumabkombination förut [1270]. Däremot såg man inte någon statistiskt signifikant skillnad i den totala överlevnaden mellan dessa 3 armar, och patienter som fick dubbel HER2-blockad hade högre risk för grad ≥ 3-diarréer.

Lapatinib i kombination med trastuzumab jämfört med lapatinib enbart testades på 296 kvinnor med HER2-positiv MBC som hade progredierat på tidigare trastuzumabbaserad behandling [1271]. Den progressionsfria överlevnaden var signifikant bättre för trastuzumab i kombination med lapatinib jämfört med lapatinib enbart, motsvarande en riskkvot på 0,73 (95 % KI 0,57–0,93). Att även medianöverlevnaden förbättrades visades i en uppföljande publikation [1272]; total överlevnad för trastuzumab och lapatinib jämfört med lapatinib enbart gav en riskkvot på 0,74 (95 % KI 0,57–0,97), motsvarande en överlevnad som ökade från 9,5 till 14 månader [1261].

Två nya läkemedel som tredje eller senare linjens behandling vid HER2-positiv bröstcancer har blivit godkända av EMA och man avvaktar TLV-beslut för att implementeras i klinisk praxis i Sverige.

Trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd) är en antikroppskonjugat där trastuzumab är kopplad till en topoisomeras-I hämmare. I en fas 2 studie inkluderades 184 patienter som tidigare hade sjukdomsprogress på minst 2 linjens behandling (alla hade progress på trastuzumab och T-DM1 och 65,8 % på pertuzumab) och behandlades med T-Dxd i en dos av 5,4 mg/kg var 3:e vecka. Man noterade objektiva responser på 60,9 % med en medianresponsduration på 14,8 månader och PFS på 16,4 månader. T-Dxd ledde till interstitiel pneumonit i 13,6 % av kohorten varav fyra patienter avled [1273]. Studieresultat visa en tydlig effect av T-Dxd I senare linjer med responsdata som är betydligt bättre än andra studier vid HER2-positiv bröstcancer i senare linjer. Höga frekvenser av interstitiell pneumonit är ett observantum och bör tas i beaktande och har lett till utveckling av säkerhetsprotokoll för utredning och uppföljning av misstänkt pneumonit.

Nyligen publicerades resultat från en randomiserad studie som jämförde T-Dxd med T-DM1 som 2:a linjens behandling [1274]. Cirka 60 % av patienter hade fått pertuzumab som 1:a linjens behandling medan alla hade fått trastuzumab. Totalt inkluderades 524 patienter och man såg en kliniskt och statistiskt signifikant skillnad på progressionsfri överlevnad till fördel för T-Dxd med HR 0,28 (95 % KI: 0,20–0,35), median för progessionsfri överlevnad var 6,8 månader T-DMI och för de patienter som fick T-DM1 respektive 25 månader för T-Dxd ($p= 10^{-22}$). Objektiva responser var 79,1 % för patienter som fick T-Dxd versus 34,2 % för de som fick T-DM1. Incidens av interstitiel pneumonit var 10,5 % (9,7 % grad 1–2; ingen grad 4–5) vid T-Dxd jämfört med 1,9 % vid T-DM1. Dessa resultat kommer rimligtvis att göra T-Dxd till den nya standardbehandlingen som 2:a linjens behandling vid HER2-positiv bröstcancer, förutsatt TLV/NT beslut.

T-Dxd testas nu i randomiserade studier i olika linjer (3:e linje vs. läkares val; 2:a linje vs. T-DM1; 1:a linje +/- pertuzumab vs. trastuzumab-pertuzumab-taxaner; postneoadjuvant vs. T-DM-1). T-Dxd har preliminärt visat en viss effekt även vid tumörer med HER2-låg expression och en pågående randomiserad studie testar det konceptet.

Tukatinib är en tyrosinkinashämmare med selektiv hämning mot HER2 men minimal hämning mot EGFR. Tukatinib testades i en placebo-kontrollerad randomiserad studie (HER2CLIMPB studie) som tillägg till kapecitabin – trastuzumab efter progress på både pertuzumab och T-DM1. Studien tillät även patienter med hjärnmetastaserad sjukdom vilket gör resultat väldigt intressanta med tanke på hög risk för hjärnmetastasering vid HER2-positiv bröstcancer. Totalt

randomiserades 612 patienter i studien varav nästan hälften hade hjärnmetastaser. Tukatinib ledde till en PFS-vinst på 2,2 månader (7,8 vs. 5,6 månader; HR: 0,54; 95 % KI: 0,42–0,71) och en OS-vinst på 4,5 månader (21,9 vs. 17,4 månader; HR 0,66; 95 % KI: 0,50–0,80) vilket var konsistent i alla subgrupper inklusive patienter med hjärnmetaster. Man noterade en ökad risk för diarréer och ALAT/ASAT stegring med tukatinib som är hanterbar [1275].

Enligt nuvarande evidens och EMA indikationer kommer T-Dxd att bli ny standard 2:a linjens behandling och tukatinib ett behandlingsalternativ som 3:e eller senare linje vid HER2-positiv bröstcancer. Med tanke på tydliga behandlingseffekten av tukatinib vid hjärnmetastaser skulle man föredra den behandlingen vid hjärnmetastaserad bröstcancer.

Med tanke på den stora utvecklingen kring medicinsk behandling mot metastaserad HER2-positiv bröstcancer och den långa förväntade överlevnaden i den patientgruppen, finns det behov att optimera den lokala behandlingen vid hjärnmetastasering i ett försök till att förbättra prognosen utan att öka risken för kvarstående behandlingsrelaterade biverkningar. Patienter med HER2-positiv bröstcancer och singel eller begränsad hjärnmetastasering har en relativt lång förväntad överlevnad, vilket gör att man vill avvakta så länge som möjligt med helhjärnsbestrålning med tanke på risken för kognitiv påverkan. Helhjärnbestrålning efter kirurgisk exstirpation eller stereotaktisk strålbehandling minskar risken för lokalt återfall, men den påverkar inte den totala överlevnaden och samtidigt ökar den risken för kognitiv påverkan [1276, 1277]. Däremot kan stereotaktisk strålbehandling efter kirurgisk exstirpation vara ett bra alternativ för att minska risken för lokalt återfall utan att påverka den kognitiva förmågan [1278, 1279].

När det gäller val av systemisk onkologisk behandling behöver man inte byta behandling om det inte finns progression i extrakraniella metastaslokaler. Däremot bör man byta behandling om det finns progression även i extrakraniella lokaler, och i så fall bör man välja den behandling som har visats vara mest effektiv för HER2-positiv metastaserad bröstcancer oavsett hjärnmetastasering.

18.5.2 Angiogeneshämmande läkemedel

Rekommendationer

- Bevacizumab bör endast övervägas i selekterade fall. Det ger vid första linjens paklitaxelbehandling en förlängning av tiden till sjukdomsprogression men inte förlängd överlevnad, och har för vissa individer en markerad toxicitet. 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 % KI 0,85–1,06) [1280]. För den progressionsfria överlevnaden var riskkvoten 0,7 (95 % KI 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 vänsterkammarfunktion och klinisk

hjärtsvikt [1280]. 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 [1281].

18.5.3 Checkpointhämmare

Sammanfattning

- Atezolizumab som tillägg till nab-paklitaxel vid första linjen ger en kliniskt signifikant förlängd medianöverlevnad på 7 månader som tillägg till enbart nab-paklitaxel hos patienter med metastased trippelnegativ bröstcancer och PD-L1 ≥ 1 % på immunceller (+++).
- Pembrolizumab som tillägg till cytostatika (nab-paklitaxel; paklitaxel; karboplatin-gemcitabin) vid första linjen ger en kliniskt och statistiskt signifikant förlängd medianöverlevnad på 6,9 månader som tillägg till enbart cytostatika hos patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer och Combined Positive Score ≥ 10.

Rekommendation

- Vid trippelnegativ bröstcancer med CPS ≥ 10 bör man ge 1:a linjens behandling med pembrolizumab plus cytostatika (nab-paklitaxel; paklitaxel; karboplatin-gemcitabin) (B).
- Vid trippelnegativ bröstcancer med PD-L1-uttryck ≥ 1 % på immunceller bör man ge 1:a linjens behandling med atezolizumab plus nab-paklitaxel (B).
- Man rekommenderar att man genomför vävnadsanalys för både CPS och PD-L1 på immunceller för varje aktuell patient eftersom positivitet på dessa analyser inte är överlappande (C).

Monoklonala antikroppar som slår ut immunreglerande molekyler såsom CTLA4, PD-1 och PD-L1 används sedan några år mot flera olika cancersjukdomar med betydande effekter. Inom bröstcancerområdet är de trippelnegativa tumörerna den subgrupp där behandlingseffekten med checkpointhämmare är mest lovande. Data från fas 1–2-studier där man gav singelbehandling med PD-1/PD-L1-hämmare hos tidigare behandlade patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer visade relativt låga objektiva responser på 3,8–18,7 %. Liknande resultat avseende singelbehandling med immunterapi kunde man bekräfta i en randomiserad studie (KEYNOTE-119) där man jämförde PD-1 hämmaren pembrolizumab med läkareas val bland tre olika cytostatika (kapecitabin, gemcitabin, eribulin, vinorelbin) som andra eller senare linje. I den studien såg man jämförbara resultat mellan pembrolizumab och cytostatika beträffande responser och överlevnad [1282]. Däremot noterade man i preliminära studier högre responser (33–38 %) när PD-1/PD-L1-hämmare kombinerades med cytostatika [1283].

Den första randomiserade studien med tillägg av checkpointhämmare, i form av atezolizumab, på cytostatika (nab-paklitaxel) publicerades 2018 [152]. I den studien randomiserade man patienter med trippelnegativ MBC till atezolizumab + nab-paklitaxel eller placebo + nab-paklitaxel efter stratifiering för levermetastasering, behandling med taxaner som pre- eller postoperativ behandling och PD-L1-expression på immunceller (Ventana SP142 assay). Det var 41 % av patienterna som hade PD-L1-expression ≥ 1 % och betraktades som PD-L1-positiva. Man såg en signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad med 2,5 månader i kombinationsarmen enbart i subgruppen med PD-L1-positiv sjukdom (7,5 vs 5,0 månader, HR 0,62, 95 % KI 0,49–0,78). Den

totala överlevnaden var också signifikant längre med 9,5 månader i kombinationsarmen jämfört med enbart cytostatika i subgruppen med PD-L1-positivitet (25,0 vs 15,5 månader, HR 0,62, 95 % KI 0,45–0,86). Tillägget av atezolizumab i den PD-L1-positiva subgruppen gav också högre andel kompletta remissioner med 10,3 % jämfört med 1,1 %. Immunrelaterade biverkningar var inte så vanliga, med 7,5 % av patienter som drabbades av en grad ≥ 3 immunrelaterad biverkning. Nyligen presenterade man data om en 2:a interimsanalys av studien där man konfirmerar en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull överlevnadsvinst med atezolizumabtillägg i den PD-L1-positiva subgruppen (medianöverlevnad 25,0 vs 18,0 månader, HR 0,71, 95 % KI 0,54–0,93) [1284].

EMA gav 2019-06-28 ”positive opinion” för A i kombination med nab-paklitaxel vid trippelnegativ MBC med PD-L1-positivitet. Primära TLVs hälsoekonomiska analys visade dock att kombinationen inte är kostnadseffektiv medan A kombinerat med paklitaxel bedömdes vara kostnadseffektivt vid samma indikation. Således gav NT-rådet 2019-12-02 godkännande för kombinationen A plus paklitaxel. Rekommendationen var ett avsteg från då föreliggande evidens och får ses som ett pragmatiskt beslut i väntan på resultaten från IMpassion131-studien som prospektivt jämför paklitaxel med eller utan A.

Resultat av IMpassion131 studien där man kombinerade A med paklitaxel som 1:a linjens behandling mot trippelnegativ bröstcancer med PD-L1 positivitet var dock negativa så NT-rådet drog tillbaka rekommendationen. I IMpassion131 studie såg man att A kombinerat med paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel som första linjens behandling mot tripplenegativ PD-L1-positiv MBC varken förbättrade progressionsfri- (median 6,0 mån vs. 5,7 mån, HR: 0,82; 95 % KI: 0,60–1,12) eller total överlevnad (median 22,1 mån vs. 28,3 mån, HR: 1,12; 95 % KI: 0,76–1,65) [1285].

En förnyad hälsoekonomisk analys av TLV konkluderade till att 1:a linjens behandling med A plus nab-paklitaxel hos patienter med trippelnegativ bröstcancer och PD-L1 ≥ 1 % är kostnadseffektiv och därmed rekommenderas.

Det är oklart vad skillnaden i behandlingseffekt mellan nab-paklitaxel och paklitaxel beror på när de ges tillsammans med A. Det är mindre sannolikt att skillnaden till någon väsentlig del beror på användningen av kortikosteroider i samband med paklitaxel. Immunterapi med checkpointhämmare har visat sig vara effektiva i kombination med andra cytostatika som kräver premedicinering med steroider; man kunde t. ex. se en förbättrad pCR med tillägg av pembrolizumab till karboplatin-paklitaxel (64,8 % vs. 51,2 %, p < 0.001) som neoadjuvant behandling i KEYNOTE-522 studien som inkluderade bröstcancerpatienter med trippel negativ bröstcancer [301].

Det är rimligt att tänka sig en biologisk förklaring till skillnaden i effekt mellan nab-paklitaxel och paklitaxel. I nab-paklitaxel är drogen bunden till albumin vilket möjliggör infusion av paklitaxel utan lösningsmedel. Detta kan ge en helt annan påverkan på tumörens mikromiljö och därigenom påverka effekten av immunterapin.

I KEYNOTE-355 studien undersökte man tilläggseffekt av pembrolizumab till standard cytostatikabehandling (nab-paklitaxel, paklitaxel eller karboplatin-gemcitabin) jämfört med placebo plus cytostatika som 1:a linje hos patienter med trippelnegativ bröstcancer. Studien randomiserade patienter efter stratifiering for vilken cytostatika som anvandes (taxan vs icke-taxan), PDL1 uttryck pa CPS som tar hansyn till infargning bade pa tumorceller och immunceller (≥1 vs ≥10 och 22C3 PharmDx assay) och behandling med samma typ av cytostatika som pre- eller postoperativ behandling. Ungefar 20% av patienterna som inkluderades i studien hade progredierat fran tidigare stadier pa mindre an 12 manader, en patientpopulation som inte

inkluderades i IMpassion130 studien där inklusionskriteriat var att det maste ha gatt minst 12 manader till progress. Ca 38% av patienterna hade ett PD-L1 uttryck pa CPS ≥10.

Totalt randomiserades 847 patienter och man såg en statistiskt och kliniskt signifikant PFS-vinst endast för subgruppen med CPS ≥ 10 (9,7 vs. 5,6 månader; HR 0,65; 95 % KI: 0,49–0,86) [1286]. Keynote-355 har visat en kliniskt meningsfull och statistisk signifikant langre total overlevnad med 6.9 manader i kombinationsarmen jamfort med cytostatika subgruppen med ett PD-L1 uttryck pa CPS≥10 (23,0 vs 16.1 manader HR: 0,73; 95% KI 0,55–0,95) [1287]

18.5.4 PARP-hämmare vid BRCA-muterad metastaserad bröstcancer

Sammanfattning

- Hos patienter med *BRCA*-muterad MBC som tidigare har fått minst 1 linje systemisk behandling ger behandling med PARP-hämmare (olaparib, talazoparib) en signifikant längre progressionsfri överlevnad jämfört med standardcytostatikabehandling med lägre risk för biverkningar (++++).

Rekommendation

- Hos patienter med germline BRCA-mutation rekommenderas behandling med PARP-hämmaren talazoparib för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad cytostatikabehandling (B). Patienter ska tidigare ha behandlats med antracyklin och/eller taxan, förutsatt att patienterna ansetts lämpliga för dessa behandlingar, eller lämplig endokrinbehandling om HR-positiv sjukdom innan behandling med PARP-hämmaren talazoparib initieras.

PARP-hämmare är hämmare av enzymerna ”humant poly (ADP ribos) polymeras” som har som funktion att reparera DNA-enkelsträngsbrott. I normala celler samt cancerceller utan *BRCA*-mutation kan dessa skador repareras genom ett annat reparationssystem som kallas homolog rekombination, vilket kräver att *BRCA1*- och *2*-generna är funktionella. Vid icke-funktionella *BRCA*-gener, som vid germline sjukdomsassocierade *BRCA1* eller *BRCA2*-mutationer, kan dock DNA-enkelsträngsbrott inte repareras via homolog rekombination vilket gör att cancercellerna blir känsliga mot PARP-hämmare [1288].

Två randomiserade studier med liknande design har undersökt eventuell nytta av PARP-hämmare hos patienter med *BRCA*-muterad MBC. I första studien randomiserades 302 patienter till antingen olaparib eller standardcytostatika (kapecitabin, vinorelbin, eribulin). Man såg högre responser med olaparib jämfört med standardcytostatika (60 % vs 29 %), längre progressionsfri överlevnad (7,0 vs 4,2 månader, HR 0,58, 95 % KI 0,43–0,80) samt lägre risk för toxicitet (grad ≥ 3 36,6 % med olaparib vs 50,5 % med cytostatika) men ingen signifikant skillnad i totala överlevnaden i intention-to-treat-populationen (19,3 vs 17,1 månader, HR 0,90, 95 % KI 0,66–1,23) [1289, 1290]. Andra randomiserade studien inkluderade 431 patienter med *BRCA*-mutation som fick antingen talazoparib eller standardcytostatika (kapecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin). Man noterade högre responser med talazoparib jämfört med cytostatika (62,6 % vs 27,2 %), längre progressionsfri överlevnad (8,6 vs 5,6 månader, HR 0,54, 95 % KI 0,41–0,71) men ingen skillnad på en interimanalys av totala överlevnaden [1291].

Ingen av dessa studier jämförde PARP-hämmare med platinum som har visat vara en effektiv behandling vid trippelnegativ BRCA-muterad MBC [1217]. Däremot kunde man se i båda studier att behandling med PARP-hämmare var effektiv även för patienter som tidigare hade fått platinum som adjuvant behandling (minst 6 månaders intervall mellan sista platinum-dosen och initiering av PARP-hämmare) eller som en del av behandling vid metastaserad sjukdom (ingen sjukdomsprogress under platinumbehandling var tillåtet). Det finns således ingen evidens om behandlingssekvensen mellan platinum och PARP-hämmare vid trippelnegativ BRCA-muterad MBC. Med tanke på att det saknas evidens för effekt av behandling med PARP-hämmare efter progress på tidigare platinum-baserad behandling är det rimligt att överväga platinum som förstahandsalternativ för patienter som är i skick för cytostatikabehandling medan PARP-hämmare skulle kunna vara ett rimligt alternativ för patienter som inte är aktuella för cytostatikabehandling.

18.5.5 Sacituzumab govitecan

Sammanfattning

Sacituzumab govitecan leder till en kliniskt och statistiskt signifikant PFS-vinst på 3,9 månader och en OS-vinst på 5,4 månader jämfört med cytostatika som tredje eller senare linjers behandling vid metastaserad trippelnegativ bröstcancer (+++)

Sacituzumab govitecan är en antikroppskonjugat som består av en humaniserad antikropp mot Trop-2 kopplad till aktiva metabiliten av irinotekan (SN-38). Trop-2 är en antigen på cellytan som deltar i olika tumörsignalvägar och har visat sig ha ett överuttryck vid trippelnegativ bröstcancer [1292].

I ASCENT studie undersökte man potentiella nytta av sacituzumab govitecan jämfört med cytostatika (läkares val bland fyra olika cytostatika: eribulin, kapecitabin, vinorelbin, gemcitabin) som tredje eller senare linje hos patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer. Totalt randomiserades 468 patienter till sacituzumab govitecan versus cytostatika. Sacituzumab govitecan ledde till en statistiskt signifikant PFS-vinst på 3,9 månader (5,6 vs. 1,7 månader; HR 0,41; 95 % KI: 0,32–0,52) och OS-vinst på 5,4 månader (12,1 vs. 6,7 månader; HR 0,48; 95 % KI: 0,38–0,59). Man noterade samtidigt en större risk för grad ≥ 3 neutropeni (51 % vs. 33 %), febril neutropeni (6 % vs. 2 %), anemi (8 % vs. 5 %) och diarréer (10 % vs. < 1 %) med sacituzumab govitecan jämfört med cytostatika [1293].Sacituzumab govitecan förväntas bli godkänt av EMA inom kort och man behöver sedan avvakta på TLV-rekommendation för att implementeras i klinisk praxis i Sverige.

18.6 Skelettstärkande behandling

Rekommendationer

- Patienter med skelettmetastaser bör, utöver standardbehandling, få tillägg av antiresorptiv behandling i form av bisfosfonat (intravenöst) (A) eller denosumab (subkutant) (B), eftersom de minskar de skelettrelaterade händelserna vid skelettmetastaserad bröstcancer (++++).
- Vid val av zoledronsyra är intravenös infusion var 3:e månad likvärdig med infusion var 4:e vecka (++++).

- Den optimala behandlingslängden av antiresorptiv behandling är inte fastställd (C). Det finns ingen evidens för fortsatt behandlingseffekt efter 3 års behandling med bisfosfonater (C). En nytta-riskanalys bör genomföras där man tar hänsyn till risken för skelettrelaterade händelser, biverkningar, patientens allmäntillstånd och förväntad överlevnad (C).
- En ökad risk för frakturer har observerats efter avslutad denosumabbehandling, vilket motiverar en längre behandling med denosumab eller ställningstagande till bisfosfonatbehandling efter avslutad denosumab för att minska benförlusten (C), var god se förklarande text.

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 [1294]. Bisfosfonater minskade risken för SRE med 15 % (RR 0,85, 95 % KI 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 intravenöst minst lika effektivt som pamidronat intravenöst. Enligt Cochraneöversikten har bisfosfonater jämfört med ingen skelettstärkande behandling visat minskad smärta i 6 av 11 studier, och i 2 av 5 studier förbättrad livskvalitet [1294]. Det finns dock inget stöd för att ge bisfosfonater till kvinnor med MBC utan skelettmetastaser.

Tre randomiserade studier har undersökt om deeskalering av bisfosfonatbehandling med längre tid till infusion (12 veckor i stället för 4 veckor) är likvärdig avseende risken för skelettrelaterade händelser. Det finns en del skillnader i studiedesign men i alla 3 jämförde man samma antiresorptiva behandling, det vill säga zoledronsyra, och man fann liknande resultat: att en deeskalering med längre tid till infusion var minst lika effektiv med tätare infusioner [1295-1297].

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 % KI 0,72–0,85). Det var ingen skillnad i överlevnad mellan denosumab och zoledronat [1294]. Andelen patienter med minst en SRE var 5 % lägre i absoluta tal för denosumab jämfört med zoledronat, 36 % respektive 31 % [874].

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. Det finns inga randomiserade studier om behandlingslängd med antiresorptiv behandling. Det finns visst stöd för fortsatt förebyggande effekt mot skelettrelaterade händelser med upp till 3 års behandling [1298]. En nytta-riskanalys bör genomföras där man tar hänsyn till

risk för skelettrelaterade händelser, biverkningar, patientens allmäntillstånd och förväntad överlevnad.

Företaget Amgen har i 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 avsnitt 15). Evidensen bakom den observationen är fortfarande moderat, men man rekommenderar bisfosfonatbehandling efter avslutad denosumabbehandling för att undvika den potentiella snabba benförlusten [1299]. Dock finns det inga data om den rebound-effekten har observerats när denosumab ges vid skelettmetastaserad cancer.

18.7 Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom

En central fråga är att identifiera relevanta prediktiva biologiska faktorer som ger vägledning om effekten av endokrin behandling respektive cytostatikabehandling och nya så kallade ”targeted drugs”. På sikt är målsättningen att kunna erbjuda mer skräddarsydda behandlingar utifrån tumörernas biologiska egenskaper visavi individen: allmäntillstånd, tidigare behandlingar och tumörbörda. En central fråga är att identifiera relevanta prediktiva biologiska faktorer som ger vägledning om effekten av endokrin behandling respektive cytostatikabehandling och nya så kallade ”targeted drugs”. På sikt är målsättningen att kunna erbjuda mer skräddarsydda behandlingar utifrån tumörernas biologiska egenskaper visavi individen: allmäntillstånd, tidigare behandlingar och tumörbörda. I framtida utvecklingen av en mer skräddarsydd behandling är det viktigt att se vilken roll en bred genomisk profilering skulle ha som prediktiv markör. Det finns flera aspekter kring immunbehandling hos patienter med metastaserad bröstcancer som är aktuella, såsom val av cytostatikabehandling i kombination med immunbehandling, effekt av immunbehandling vid olika linjer, möjlighet till att kombinera olika immunbehandlingar vid bröstcancer, effekt av immunbehandling vid andra subtyper än trippelnegativ bröstcancer samt identifiering av prediktiva markörer för immunbehandling.

KAPITEL 19

Behandling av oligometastaser

Sammanfattning

- Oligometastaserad bröstcancer (OMBC) definieras som 1–5 metastaser i 1–2 organ (++++)
- En andel av dessa patienter kan ha mycket lång överlevnad.
- Optimal systemisk behandling är grundbehandling.
- CNS metastaser skall även lokalbehandlas (stereotaktisk ablativ radioterapi, kirurgi) då detta är effektivare än bara systemisk behandling (++++)
- För övriga metastalokaler finns mindre evidens med bara en rapporterad randomiserad studie med ett flertal diagnoser och få bröstcancerpatienter som visade en förbättrad PFS och OS om patienterna fick tillägg med SABR (+++). Individuellt ställningstagande. Inkludera i studier (B).
- Om SABR ges utanför studie rekommenderas registrering i Oligocare (B).
- Vid medulla påverkan – snabb avlastande kirurgi (A).
- Avlastande kirurgi vid medullapåverkan bör skyndsamt (inom några timmar) utföras efter adekvat diagnostik (A).

Rekommendationer

- Individuellt ställningstagande. Inkludera i studier. Lokalbehandling rekommenderas generellt inte eftersom evidensläget för lokalbehandling av lever-, lung- och skelettmetastaser (kirurgi, radiofrekvensbehandling samt stereotaktisk strålbehandling) är lågt; data från konklusiva randomiserade bröstcancerstudier saknas men en randomiserad fas 2 studie som inkluderade patienter med bröst-, prostata-, lung-, och kolorektal cancer har visat signifikant förlängd PFS och OS för patienter som fick tillägg av SABR också efter förlängd uppföljning (B).
- mycket lågt; konklusiva randomiserade studier saknas (D).
- Avlastande kirurgi vid medullapåverkan bör skyndsamt (inom några timmar) utföras efter adekvat diagnostik (A).
- Undantaget är solitära CNS-metastaser där det 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).

19.1 Bakgrund

Oligometastaser (ett fåtal metastaser, ofta 1–3 inom ett organ) har under senare år setts som en typ av återfall med potentiellt lång överlevnad förutsatt att både adekvat systemisk och lokal

behandling ges. Man skiljer på äkta oligometastatisk bröstcancer (OMBC); inducerad OMBC (generaliserad sjukdom som efter behandling minskar till ett fåtal metastaser) och återkommande OMBC (tidgare OMBC som gått i komplett remission och som återkommer) där den första har bäst prognos [1300]. Detta kapitel fokuserar på äkta OMBC d.v.s. återfall eller *de novo* metastatisk bröstcancer med 1–5 metastaser i 1–2 organ. I denna grupp finns patienter med mycket lång överlevnad och eventuellt bot. Data från större randomiserade studier saknas dock. Enligt riktlinjer från den internationella konsensuskonferensen för avancerad bröstcancer 2019, har definitionen oligometastaser utvidgats och tar nu hänsyn både till antal metastaser samt volym. Man föreslår 1–5 metastaser som inte behöver finnas i ett enda organ. Systemisk behandling, framför allt för patienter med HER2-positiv och östrogenberoende bröstcancer, är sannolikt värdefull och på grund av gynnsam biverkningsprofil kan dessa behandlingar ofta ges under längre tid.

Initialt var kirurgi den dominerande behandlingen av oligometastaser, men under senare år har nya metoder fått ökad uppmärksamhet, framför allt stereotaktisk ablativ strålbehandling (SABR) (+++). 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.

Metastatisk bröstcancer, även med begränsad utbredning, betraktas som en kronisk sjukdom; möjligheten till bot är mycket liten. Systemisk behandling är basbehandling och 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. I den stora franska Epidemio-Strategy-Medical-Economical (ESME)-cohorten som inkluderar 16702 patienter med nydiagnosticerad MBC undersöktes betydelsen av diagnosår (2008, 2009, 2020, 2011, 2012, 2013 samt 2014 och senare) för OS i hela populationen och med patienterna uppdelade i subgrupper (Luminal, HER2+ och TNBC). Diagnosår var en oberoende prediktiv faktor för OS (hazard ratio 0.98 [95 % CI, 0.97–1.00], P Z .01) tillsammans med ålder, typ av BC, sjukdomsfritt intervall, viscerala metastaser och antal organ med metastaser. Median OS för hela cohorten var 37,2 månader. Median OS för de olika subtyperna var 42.1 månader (Luminal BC), 44.9 månader (HER2+ BC) och 14.5 månader (TNBC). Diagnosår var en stark prediktiv faktor för OS i den HER2-positiva gruppen t (hazard ratio 0.91 [95 % CI, 0.88–0.94], P < .001) men inte i Luminal (hazard ratio 1.00 [95 % CI, 0.98–1.01], P=0.80) eller TNBC (hazard ratio 1.00 [95 % CI, 0.97–.02], P = 0.90). Den totalt mindre förbättringen i hela cohorten är alltså i första hand förklarad av en förbättrad överlevnad för HER2 BC [1301] (++).

Detta kan sannolikt ytterligare förbättrats efter introduktionen av nya målstyrda behandlingar, som cdk4/6 hämmare och alpelisib för Luminal BC och nya TKI/antikropp-drog konjugat för HER2+ och TNBC.

Retrospektiva data har dock visat att det finns en liten grupp på cirka 1–3 % som efter behandling som lett till en radiologiskt komplett remission varit fortsatt fria från återfall under långa uppföljningstider på 10–20 år (+).

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 bröstcancerstudier efterfrågas (+).

Undersökningar som talar för en positiv effekt grundar sig på jämförelser mellan hårt selekterade patientpopulationer med gott allmäntillstånd och liten sjukdomsbörda, och patienter med dåligt allmäntillstånd, hög ålder eller mer omfattande sjukdom. Detta gäller framför allt kirurgisk intervention (D).

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 % [1302]. 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 antracyklin 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 [410]. Dessa patienter hade inte fått postoperativ cytostatikabehandling, vilket gör att de sannolikt hade en mindre resistent sjukdom. Detta får ställas mot att man 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 har inklusionstiden i publicerade studier ofta varit 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. Det ökade intresset för SABR har dock lett till publikationer av prospektiva kohorter med rimlig inklusionstid. Data finns från fyra prospektiva cohorter som inkluderade patienter med upp tll 3 eller 5 viscerala och/eller skelettmetastaser [1303-1308] med syfte att undersöka PFS, lokal kontroll, toxicitet och OS. Sammanfattningsvis är SABR en vältolererad behandling och patienter med bara skelettmetastaser och eventuellt lungmetastaser har bäst prognos; de med 1–2 metastaser har längre överlevnad än de med 3–5 metastaser. Med undantag av isolerade CNS-metastaser saknas data från större randomiserade studier. En mindre randomiserad fas 2-studie med totalt 99 inkluderade patienter (2012–2016) med oligometastas vid återfall presenterades vid ASTRO-konferensen 2018 [1309]. Patienterna (bröst-, prostata-, kolorektal- och lungcancer) randomiserades till systemisk behandling (standardbehandling) eller systemisk behandling + SABR (experimentell arm). Alla organ utom CNS-metastaser accepterades. Gruppen som fick tillägg med SABR hade en statistiskt signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad från 6 till 12 månader ($p < 0,001$). 5-årsöverlevnaden var 24 % för patienter som endast fick systemisk behandling jämfört med 46 % för de som fick tillägg med SABR. Majoriteten av patienterna hade ≤ 3 metastaser men upp till 5 var godkänt för inklusion i studien. En senare uppföljning rapporterade en 5-årsöverlevnad på 17.7 % och 42.3 % för patienter som fick systemisk behandling eller systemisk behandling + SABR [1309]. Man fann inte några nytillkomna alvarliga sena biverkningar med tillägget av SABR och det var ingen skillnad i livskvalitet mellan behandlingsgrupperna (++). Endast 18 av de 99 patienterna hade bröstcancer, och specifika bröstcancerstudier efterfrågas.

19.2 Kirurgi

19.2.1 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 % [1310]. 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.

19.2.2 Levermetastaser

Isolerade metastaser i levern drabbar cirka 5 % av alla bröstcancerpatienter med återfall [1311]. 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 [1184]. Standardbehandlingen är systemisk behandling: cytostatikabehandling eller endokrin behandling tillsammans med anti-HER2-styrd behandling för patienter med HER2-positiv sjukdom [520]. 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 [520].

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 4 publikationer som systematiskt gått igenom tidigare studier [226, 1312-1314], varav en inkluderade både bröstcancer och annan cancer som grundsjukdom [226]. Totalt finns 14 studier publicerade sedan år 2000 och i dessa har 14–85 patienter inkluderats [1314].

I de 10 studier som rapporterar postoperativa komplikationer förekom detta hos 0–44 % av patienterna, inkluderande blödning, gallvägsstenos, galläckage, infektioner som ledde till förnyad kirurgi inklusive stomi alternativt behov av endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) och inläggning av stent [1314]. Dödlighet rapporteras för 0–6 % av patienterna. Man rapporterar en 5-årsöverlevnad på 21–80 % [1312], 21–61 % [1313, 1314] och 20–60 % [226]. De starkaste faktorerna för god effekt av behandlingen har varit begränsad sjukdom (endast levermetastaser vs annan fjärrmetastasering 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 och total överlevnad, med historiska kontroller alternativt patienter på den egna institutionen som diagnostiserats med levermetastaser men som endast fick konventionell systemisk behandling [226, 1312-1314]. 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.

19.2.3 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 medullapåverkan. 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 [1315].

19.3 Stereotaktisk strålbehandling

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).

Detta avsnitt inkluderar behandlingar som omnämns som stereotaktisk ablativ strålbehandling (SABR), stereotaktisk radiokirurgi inklusive så kallad gammakniv. CNS-metastasering 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 och 4 prospektiva cohorter i totalt 6 publikationer varav 1 pilotstudie.

Data om effekten på levermetastaser är begränsad. I en multicenterstudie med 153 patienter, därav endast ett fåtal med bröstcancerdiagnos. Totalt rapporterades biverkningar hos 63 (41 %) av patienterna. Vanligast var trötthet och illamående (grad 1) (36 %); grad 2- och 3-toxicitet rapporterades hos 2 respektive 3 %. Inga grad 4- eller 5-biverkningar registrerades. Endast grad 1- och 2-toxicitet registrerades för de få patienterna med bröstcancer [1316]. 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 tidiga studier som undersökt stereotaktisk strålbehandling av lungmetastaser ingår ett flertal tumörsjukdomar inklusive primär icke-småcellig lungcancer (NSCLC), vilket gjorde det omöjligt att uttala sig om effekten för bröstcancerpatienter. Effekten i studier av patienter med olika grundsjukdom har redovisats i ett flertal retrospektiva och prospektiva fas 1-studier som

sammanställts i en översiktsartikel [1317]. I 6 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 [1303].

Det finns också flera bröstcancerspecifika studier som inkluderat 15–54 patienter oftast med oligometastaser i olika organ. 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 tumörlokalerna i lunga, lever, bäcken och skelett [1303]. 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 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. Data från denna cohort har uppdaterats 2 gånger (2012 och 2019) och i den senaste uppföljningen av denna cohort var 5 respektive 10 års OS efter SABR 83 % respektive 75 % i gruppen med endast skelettmetastaser jämfört med 31 % och 17 % i gruppen som också hade viscerala metastaser (p=0.002). Man fanns också en skillnad i andel patienter som progredierade till disseminerad sjukdom efter 5 års uppföljning; i gruppen med endast skelettmetastaser 33 % jämfört med 70 % i gruppen som även hade viscerala metastaser (p=0.037) (+++) [1307].

En prospektiv Italiensk fas 2 studie inkluderade 54 patienter med OMBC definierat som ≤ 5 metastaser enligt FDG-PET/CT. Patienter med primärt oligometastaserad bröstcancer (de novo OMBC) skulle vara radikalt opererade vad gällde primärtumören. Patienter med CNS metastaser kunde inte inkluderas. SABR gavs i 3 fraktioner till en slutdos på 30–45 Gy, alternativt gavs IMRT (Gy - 25 fraktioner). Primärt mål var PFS och sekundära mål var lokal kontroll, OS och toxicitet. Majoriteten av patienterna behandlades med SABR (n=44) och majoriteten fick samtidig systemisk behandling. De vanligaste metastaslokalerna var skelett och lymfkörtlar (60 respektive 23 metastaser av de 92 metastaserna som behandlades). Med en mycket kort uppföljningstid, median 30 månader var 1-års PFS 75 % och 2-års PFS 53 %. Lokal kontroll och OS efter 2 år var 97 % och 95 % (+). Längre uppföljning behövs för mer robusta data [1308].

En prospektiv observationsstudie inkluderade 33 patienter med OMBC med 1–3 metastaser i lunga eller lever som inte var större än 50 mm. Notabelt är att patienterna kunde ha andra metastaser som var stabila på cytostatikabehandlingen. Resultaten visade en lokal kontroll efter 3 år hos 90 % av patienterna och 2 års PFS och OS efter 2 år var 27 % respektive 66 % vilket kan förklaras av att många patienter hade annan stabil metastasering. Den höga andelen av patienter som hade levermetastaser (70 %) kan också påverka resultaten. Behandlingen var vältolererad utan inrapporterade grad 3–4 biverkningar. De vanligaste biverkningarna var illamående och

kräkningar (grad 1–2). Sena biverkningar var ovanliga och rapporterades I 2 fall; gastrit (grad 2) respektive hosta (grad 2) (++) [1305].

Två prospektiva studier som publicerades under 2020 undersökte effekt och toxicitet av SABR till patienter med OMBC som endast drabbat skelettet. I den ena studien inkluderades 10 patienter som fick SABR mot sternala metastaser [1318]. Med en medianuppföljningstid på 32 månader hade 9 patienter lokal kontroll. Majoriteten fick en smärtlindring och 2 patienter blev helt smärtfria (+). I den andra studien inkluderades patienter med OMBC och 1–3 skelettmetastaser, viscerala metastaser var inte tillåtet. Med 24 månaders medianuppföljning var PFS 100 % och distant PFS 67 % (++) [1306]. Ingen av dessa 2 studier rapporterade några grad 3–4 biverkningar.

Den enda rapporterade randomiserade studien är den i inledningen nämnda SABR-COMET studien som visar kvarstående statistiskt signifikant PFS och OS vid förlängd uppföljning vilket anses styrka nyttan av tillägg av SABR till systemisk behandling vid oligometastatisk cancer men som bara inkluderade 18 bröstcancerpatienter (+++).

Pågående kliniska studier

Det finns ett flertal pågående bröstcancerspecifika studier för patienter som diagnosticeras med OMBC. Alla kräver att patienterna har primärtumör alternativt lokalrecidiv under kontroll (kirurgi eller systemisk behandling). Stereo-sein [1319], NRG BR002 [1320] och den nystartade OLIGOMA [1321]studien randomiserar patienter mellan första linjens systemisk behandling +/- SABR. Patienter med CNS-metastaser kan endast inkluderas i OLIGOMA studien. SABR-COMET-3, SABR-COMET-10 och Stereo-bone undersöker SABR som behandling vid olika cancersjukdomar. Oligocare är en registerstudie för patienter med oligometastatisk sjukdom. I Sverige finns BRECLIM studien som undersöker effekten av leverkirurgi vid begränsad levermetastasering (1–4) men patienterna kan ha generella stabila skelettmetastaser och fått ett obegränsat antal linjers palliativ behandling varför detta inte är en strikt oligometastasstudie. Den internationella TAORMINA studien kommer att initieras i början av 2022 och undersöker effekt (3-års OS) och toxicitet av SABR hos patienter med 1–5 metastaser i 1–2 organ som inte fått tidigare palliativ behandling. Andra mål är att undersöka lokal kontroll, tid till nya metastaser, tid till start av cytostatikabehandling (Luminal BC) och livskvalitet.

19.4 Radiofrekvensbehandling

Radiofrekvensbehandling 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. Remissions- och överlevnadsdata finns bara i 5 studier, 5-årsöverlevnad bara i 2 studier. Med kännedom om dessa brister kunde man påvisa remission hos 63–97 % av patienterna, en medianöverlevnad på 10,9–60 månader och en 5-årsöverlevnad på 27–30 % [1322].

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 % [1322]. För att minimera biverkningarna rekommenderas behandlingen endast på lesioner som är 2,5 cm eller mindre.

19.5 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 [1323, 1324]. Fyra retrospektiva studier med totalt 599 bröstcancerpatienter visade en hög lokal kontroll på 90–94 % [1325-1328] och en medianöverlevnad på 10–16 månader [1326, 1328] efter stereotaktisk behandling. Man har visat en varierande överlevnad beroende på bröstcancersubgrupp: trippelnegativ; luminal A; HER2+/HR-; HER2+/HR+ hade en medianöverlevnad på 7,3; 10; 17,9; 22,9 månader [1329].

Ett flertal randomiserade studier finns publicerade av olika behandlingar för CNS-metastaser (strålbehandling av CNS, kirurgi, stereotaktisk strålbehandling och ”best supportive care” inkluderande steroider) [1330]. 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 20

Bröstcancer hos män

Rekommendationer

Utredning

- Vid välgrundad misstanke om malignitet hos män ska man utreda med trippeldiagnostik, dvs. klinisk undersökning, bilddiagnostik samt vävnadsbiopsi (B).

Kirurgisk behandling

- Kirurgiska principer för bröstcancer hos kvinnor (se kapitel 13) appliceras även vid manlig bröstcancer med ett undantag: mastektomi föredras över sektorresektion av i första hand praktiska skäl även om sektorresektion är ett möjligt alternativ (C).

Onkologisk behandling

- Behandlingsprinciper för postoperativ strålbehandling vid bröstcancer hos kvinnor (se kapitel 14) appliceras även vid bröstcancer hos män (C).
- Vid ER-positiv bröstcancer hos män rekommenderas i första hand TAM i 5 år (C). TAM bör ges i 10 år till de män som har en tumör med högriskfaktorer enligt samma rekommendationer som vid bröstcancer hos kvinnor (C).
- AI som tilläggsbehandling ensamt är suboptimal behandling för män, om man inte kombinerar med GnRH-analoger (D).
- Vid högrisk bröstcancer hos män rekommenderar man inte postoperativ behandling med bisfosfonater eller denosumab (D). Bisfosfonater eller denosumab kan användas som förebyggande behandling mot osteoporos om sådan indikation föreligger.
- Onkologisk behandling vid spridd bröstcancer hos män följer samma principer som vid bröstcancer hos kvinnor (C; se kapitel 18).
- Vid ER-positiv spridd bröstcancer hos män som planeras för behandling med AI rekommenderar man i första hand att kombinera med GnRH-analog (D). AI som singelbehandling kan också övervägas, men man rekommenderar tät uppföljning med tanke på risk för suboptimal effekt (D).

Uppföljning

- Samma uppföljningsprinciper som vid bröstcancer hos kvinnor rekommenderas även vid bröstcancer hos män (D; se kapitel 25) med följande undantag:
  - Uppföljning med mammografi rekommenderas generellt inte hos män efter mastektomi om det inte föreligger BRCA1/2-mutation (D). Uppföljning med mammografi rekommenderas hos män efter sektorresektion enligt samma principer som vid bröstcancer hos kvinnor (D).
  - Uppföljning med mammografi kan övervägas hos män med BRCA1/2-mutation om de inte har genomgått bilateral mastektomi (D).

Bröstcancer hos män är en sällsynt cancersjukdom som representerar < 1 % av alla bröstcancerfall per år. I Sverige diagnostiseras cirka 60 män med bröstcancer per år (https://statistik.incanet.se/brostcancer/). Det finns relativt ofta en ärftlighetsbakgrund vid manlig bröstcancer, och därför rekommenderar man alltid en genetisk utredning (se kapitel 10). Cirka 10 % av patienterna med manlig bröstcancer har en germline BRCA1/2-mutation [1331]. Livstidsrisken för män att få bröstcancer vid konstaterad BRCA2-mutation har uppskattats till 5–10 % [1332]. Förutom BRCA2-mutationer har även mutationer i andra gener som ATM, CHEK2 och PALB2 visat en koppling till ökad risk för bröstcancer hos män. Vid BRCA1 mutation har man inte påvisat någon säkerställd relevant riskökning [1333].

Det finns epidemiologiska och kliniska skillnader mellan och bröstcancer hos kvinnor resp män i form av ålder (i genomsnitt äldre patienter vid diagnos av bröstcancer hos män), stadieindelning vid diagnos (mer avancerat stadium för bröstcancer hos män) och bröstcancerssubtyp (stor majoritet av bröstcancer hos män tillhör luminal subtyp; cirka 10 % HER2-positiv; ovanligt med trippelnegativ bröstcancer) [1334-1336]. Man har även konstaterat skillnader avseende prognos, som verkar vara sämre vid bröstcancer hos män. Men det är fortfarande diskutabelt om dessa skillnader beror på tumörbiologiska olikheter, sjukdomskarakteristiska vid diagnos eller behandlingsstategier, eller om dessa skillnader närmare speglar att bröstcancer hos män representerar en äldre population som oftast har flera andra sjukdomar [1334, 1337].

Rekommendationer kring utredning och behandling av bröstcancer hos män är i princip en extrapolering av rekommendationerna för bröstcancer hos kvinnor, på grund av att det saknas evidens från prospektiva studier av män med bröstcancer [3, 1338].

Observationella studier har visat en tydlig ändring av behandlingsmönster vid bröstcancer hos män under åren som följer utveckling av bröstcancerbehandling generellt och har lett till en förbättrad överlevnad av bröstcancer hos män över tid [1335, 1339]. Inkludering av män med bröstcancer tillsammans med kvinnor i stora randomiserade bröstcancerstudier är viktigt för att kunna få evidens om nya behandlingar och dess effekt vid manlig bröstcancer. Samtidigt bör man satsa på real-world evidensstudier för att undersöka hur de olika behandlingsstrategierna som implementeras vid bröstcancer hos män efter extrapolaring av data från bröstcancer hos kvinnor fungerar i klinisk praxis.

KAPITEL 21

Understödjande behandling

21.1 Tillväxtfaktorerna erytropoetin och G-CSF

Rekommendationer för tillväxtfaktorerna G-CSF och erytropoetin vid cytostatikabehandling

- För kurativt syftande cytostatikabehandling är adekvat dosintervall/-intensitet av betydelse. Tillägg av G-CSF bör då ges till de patienter som riskerar förlängt dosintervall/-intensitet på grund av neutropeni (A).
- Om patienten har anemi som är associerad med försämrad funktionsförmåga och livskvalitet bör man ge erytrocyttransfusion (A).
- Erytropoetin bör i princip inte användas, speciellt om man har en kurativ intention, eftersom erytropoetinreceptorer kan vara uttryckta på cancercellerna.

Vid tillägg av G-CSF/GM-CSF vid cytostatikabehandling kan man ge högre cytostatikadoser/högre dosintensitet, men i allmänhet ger det inte någon överlevnadsvinst [260]. I ett par postoperativa bröstcancerstudier har dock G-CSF-stödd cytostatikabehandling resulterat i färre bröstcanceråterfall och förbättrad överlevnad. Det har också resulterat i mindre behov av inneliggande vård på grund av neutropen feber och neutropena infektioner [1340]. G-CSF ger ofta upphov till biverkningar som led- och muskelvärk, trötthet, hosta, hudutslag och diarré.

Erytropoetinbehandling 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 kunnat säkerställa någon överlevnadsvinst. Däremot har en metaanalys av studier på tillägg av erytropoetin vid cancerassocierad anemi visat en ökad risk för dödlighet samt ökad förekomst av tromboembolism hos erytropoetinbehandlade patienter [815]. I dagsläget bör man därför vara mycket försiktig med användandet av erytropoetin, särskilt vid kurativt syftande behandling.

21.2 Antiemetikabehandlingar

Rekommendationer för antiemetika vid cytostatikabehandling

- Det är av stor vikt att patienterna redan vid den första cytostatikakuren får adekvat behandling mot cytostatikainducerat illamående och kräkningar; de mest potenta substanserna är P-antagonist och 5-HT3-blockad (A).
- Högdos-steroidbehandling rekommenderas mot akut och fördröjt illamående och kräkningar (A). 5-HT3-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 med illamående. Moderna antiemetikaregimer medför ofta att kurer kan genomföras med relativt ringa eller inga problem hos patienterna. Basbehandling är 5-HT3-receptorblockerare mot akut illamående och kräkningar.

Steroidbehandling rekommenderas också som basbehandling [1341] mot illamående och kräkningar, alltså inkluderande steroider även dagarna efter behandlingen. Viktigt att notera är att 5-HT3-blockad efter dag 1 inte rekommenderas för behandling av fördröjt illamående.

För patienter som ska behandlas med medel- eller högemetogen cytostatikabehandling (till exempel cisplatin och högre doser av antracyklin-cyklofosfamidkombinationer är associerade med ökad risk för illamående) bör man använda en substans P-antagonist [1342], speciellt hos yngre patienter. Detta läkemedel är särskilt bra mot fördröjt illamående.

21.3 Behandling av östrogenbristsymtom

Rekommendationer

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

- Motion och akupunktur har fördelen att inte ge svåra biverkningar.
- Venlafaxin och gabapentin kan prövas. Klonidin ger ofta 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 [1343-1345]. 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 [1346]. Svettningar och vallningar kan i sin tur orsaka sömnstörningar [1347]. MHT lindrar vallningar med 75 % jämfört med placebo [1348]. Placeboeffekterna är dock stora, 30–50 %, i undersökningar om svettningar och vallningar, sannolikt på grund av naturalförloppet av dessa symtom [1348].

Tre randomiserade studier med MHT till kvinnor med bröstcancer har genomförts, varav två har visat en ökad risk för återfall [75, 1349, 1350]. 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 % KI 1,2–10,9, p = 0,013) [76]. MHT anses därför kontraindicerat vid tidigare genomgången 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 [1351]. Flera studier med akupunktur har utförts med olika typer av kontrollbehandlingar, men inga tydligt signifikanta förändringar kan uppvisas med aktiv akupunktur [1352, 1353].

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 [1354]. 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 [1355-1357]. Liknande data finns för klonidin [1356, 1357] och gabapentin [1353, 1357, 1358]. Det saknas långtidsstudier på samtliga ovan nämnda preparat.

Vissa läkemedel mot östrogenbristsymtom kan också orsaka mer eller mindre uttalade biverkningar som förstoppning, huvudvärk, torr mun, yrsel och aptitförändringar, vilket begränsar användandet av de olika läkemedlen [1357].

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

21.4 Behandling av lokala östrogenbristsymtom

Rekommendationer för patienter som behandlas med AI

- Generellt, undvik samtidig behandling med vaginalt applicerat östrogen.
- Rekommendera i första hand östrogenfria behandlingar såsom Replens eller Repadina Plus.
- Vid utebliven effekt av östrogenfria behandlingar kan lokala östriolpreparat (i första hand Blissel) prövas (B).
- Rekommendera glidmedel vid samlag.
- Vid klåda, tänk på svampinfektion och bakteriell överväxt, remittera till gynekolog vid behov.
- Vid fortsatta besvär, överväg byte till TAM.
- 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).

Rekommendationer för patienter som behandlas med tamoxifen

- I första hand ska lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin eller Blissel) väljas om hormonfria alternativ inte är tillräckliga. Vid utebliven effekt kan man diskutera med patienten om lokala östradiolpreparat (Vagifem). Perorala beredningar bör absolut (A).

21.4.1 Bakgrund

Torra slemhinnor i underlivet är ett vanligt symtom vid såväl cytostatikabehandling som antiöstrogen behandling för bröstcancer. Det har rapporterats drabba upp till 50 % av alla kvinnor med bröstcancerbehandling [1344]. Torra slemhinnor ger urinvägsproblem, 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 [731, 1344].

21.4.2 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. Hos postmenopausala kvinnor i ATAC-studien såg man 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 [731].

21.4.3 Behandling

21.4.3.1 Lokalbehandling med endokrina preparat

Lokal östrogenbehandling är en effektiv behandling av närmare 90 % av de lokala östrogenbristsymtomen efter klimakteriet [1359]. I Sverige finns två olika typer av lokal östrogenbehandling: medelpotenta och lågpotenta östrogener. Ingen skillnad mellan terapeutiska effekter kan påvisas, men däremot ses eventuellt skillnader i biverkningar.

21.4.3.2 Östriol

Östriol är ett lågpotent östrogen. Den biologiska aktiviteten är minst 10 gånger lägre jämfört med östradiol [1360, 1361]. Det finns i dag 3 östriolpreparat på den svenska marknaden, Ovesterin (vaginalkräm 1 mg/g eller vagitorium 0,5 mg), Estrokad vagitorium 0,03 mg och Blissel 50 µg/g. Ovesterin vaginalkräm har visats minska samlagssmärta och klåda signifikant jämfört med placebo [1362], och har inte associerats med systembiverkningar. Vaginal resorption har visats även efter 56 dagars behandling vid daglig användning av Ovesterin [1363]. Den normala doseringen är 2 gånger/vecka. Även mycket låg östriolkoncentration (Blissel 50 µg/g) har visats ge signifikant bättre effekt på vaginal torrhet jämfört med placebo [1364].

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

Nyligen presenterade man data från Blissafe studie där man randomiserade patienter under pågående behandling med AI till antingen Blissel eller placebo. Man kunde se att Blissel var effektiv behandling mot torra slemhinnor utan att kunna se någon systemisk påverkan av FSH på grund av Blissel [1365]. Studien öppnar således möjlighet till att överväga Blissel till patienter under pågående AI behandling om behandling med östrogenfria preparat inte är tillräcklig.

21.4.3.3 Östradiol

Vagifem vaginaltablett innehåller naturligt 17-beta-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 [1366]. 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 gånger/vecka till kvinnor i menopaus utan bröstcancer [1367-1369]. På grund av ovanstående avråds från kombinationen AI och lokal östrogenbehandling, speciellt med östradiol.

21.4.3.4 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 [1370], dels hyaluronsyra som vagitorium, Repadina Plus, vilket också i en liten randomiserad

studie visat effekt på vaginal atrofi och symtomlindring av vaginala besvär [1371]. 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[1340].

KAPITEL 22

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Bröstcancerpatienter och närstående med komplexa behov bör, i alla stadier av sjukdomen, erbjudas remiss till ett specialiserat psykosocialt team (A).
- Rehabiliteringsåtgärder bör ingå i de skriftliga individuella vårdplanerna.

22.1 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.

22.2 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) [1372].

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner 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.

22.3 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) [1373] och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011).

Min vårdplan är digitaliserad och finnas tillgänglig på den nationella e-tjänsten Stöd och behandling, som ägs och förvaltas av 1177. Läs mer på https://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/.

22.4 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.

22.5 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.

22.5.1 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 § [1374] har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

22.5.2 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 23

Egenvård

Rekommendationer

- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor. Patienter som är rökare bör få hjälp med rökstopp (A).
- Fysisk aktivitet bör rekommenderas för att lindra symtom och biverkningar (A).
- Skötsel av huden i behandlingsområdet bör rekommenderas för att förebygga och lindra hudreaktioner vid strålbehandling.

23.1 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.

23.2 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 [1263, 1375-1380]. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (https://www.slutarokalinjen.se/).

23.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [1381, 1382].

23.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [1383-1385].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

23.5 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 (++).

23.6 Fysisk aktivitet

För att lindra symtom och biverkningar bör personer rekommenderas fysisk aktivitet.

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag (++++) för att fysisk aktivitet/träning, både aerob och muskelstärkande, minskar fatigue (sjukdomsrelaterad trötthet) samt förbättrar fysisk funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet [1386-1393]. Detta gäller såväl aerob som muskelstärkande träning.

Aerob fysisk aktivitet/träning har även positiv effekt på konditionen hos vuxna patienter med cancer. Måttlig till hög intensitet 3 dagar per vecka leder till signifikanta förbättringar av konditionen [1394] (+++).

Personer med cancersjukdom bör även rekommenderas muskelstärkande fysisk aktivitet för att bibehålla/öka muskelstyrka, både under och efter behandling (+++).

Den allmänna rekommendationen för fysisk aktivitet bör tillämpas för patienter med bröstcancer, se kapitlet ”Fysisk aktivitet vid cancer” i FYSS 2017, www.fyss.se.

KAPITEL 24

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- När behandlingen inte längre är kurativt inriktad, bör patienten få ett läkarsamtal där det tydligt framgår att syftet inte längre är att bota utan att i möjligaste mån livsförlänga samt bromsa sjukdomsförloppet, med bibehållen livskvalitet. På liknande sätt bör ett nytt brytpunktssamtal hållas när den palliativa cancerspecifika behandlingen avslutas och fokus förflyttas från livsförlängning till livskvalitet.
- Specialister i palliativ medicin bör inkluderas i ett multidisciplinärt team i vården av bröstcancerpatienter och deras närstående.
- Vårdgivare med kompetens i allmän eller specialiserad 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. Palliativa insatser kan med fördel integreras med den cancerspecifika behandlingen redan tidigt i förloppet om patienten har cancersymtom.
- Strålbehandling bör övervägas vid skelettsmärta som kan vara orsakad av metastaser (++++).
- Vid klinisk misstanke om ryggmärgskompression bör utredning och behandling genomföras akut (+++).

Allt fler lever allt längre med metastaserad bröstcancer till följd av bättre behandlingar, och för ett optimalt omhändertagande av patienter med spridd bröstcancer är det viktigt med personlig kontinuitet gällande kontaktsjuksköterskor och läkare. När patienter vårdas av både en onkologisk och palliativ enhet är det viktigt med goda rutiner för överföring av information mellan de olika enheterna.

I tidig palliativ fas pågår onkologisk behandling för att bromsa tumörsjukdomen, och vården syftar till livsförlängning och ökad livskvalitet. I sen palliativ fas syftar vården till symtomlindring och förbättrad livskvalitet, men inte längre till att förlänga livet. Vården övergår till sist i vård i livets slutskede. För att uppnå en god symtomlindring är det centralt att fortlöpande genomföra en strukturerad och kontinuerlig symtomskattning. För att uppnå en god symtomlindring är det centralt att genomföra en strukturerad och kontinuerlig symtomskattning. Patientens behov kan variera i både tidig och sen palliativ fas, och akuta onkologiska komplikationer som ryggmärgskompression ska fortfarande handläggas akut för att rädda viktiga neurologiska funktioner [1395]. Vid smärta på grund av skelettmetastaser är extern strålbehandling indicerad och kan ofta ges i en fraktion. Majoriteten av patienterna får en betydande smärtlindring som kan kvarstå upp till 6 månader och en fjärdedel blir helt smärtfria [1396]. Upp till 40 % kan få en tillfällig smärtökning (”pain flare”) under några dagar. Denna smärta kan delvis förebyggas med kortikosteroider [1397].

Kärnan i palliativ vård är symtomlindring, kommunikation/relation med patienten, multiprofessionellt teamarbete och närståendestöd.

Allmän palliativ vård kan ges av all vårdpersonal och inkludera allmän hemsjukvård via primärvården.

Den specialiserade palliativa vården är organiserad på olika sätt över landet men ges oftast via specialiserade/avancerade hemsjukvårdsteam, specialiserad slutenvård och / eller konsultverksamhet.

För mer detaljerad genomgång av palliativ vård, se Nationellt vårdprogram för palliativ vård

KAPITEL 25

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 önskemål samt lokala förutsättningar.

25.1 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 av händelserna efter behandling intervallhändelser [1398]. Generellt är antalet intervallhändelser beroende av risken för återfall och antalet kontroller per tidsenhet.

25.2 Konventionell uppföljning

En Cochraneanalys redovisar 15 olika internationella expertgruppers slutsatser mellan 1997 och 2004 samt ASCO:s riktlinjer gällande uppföljning av patienter behandlade för bröstcancer. Här finns uppgifter om kliniska och mammografiska kontrollintervall och duration reglerade. ASCO har därutöver uppdaterat sina guidelines 2013 [1399]. ESMO har liknande rekommendationer uppdaterade 2015 [1400].

25.3 Intensivuppföljning

Det finns 2 randomiserade studier [1401, 1402] som jämfört konventionell uppföljning med mer intensiv uppföljning omfattande regelbundna laboratorieprover, skelettskintigrafi, lungröntgen och ultraljud av levern. En uppdaterad metaanalys [1403] av dessa 2 studier, med sammanlagt

2 563 kvinnor och med mer än 10 års uppföljning, visade ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad.

Cochraneanalysen från 2000 [1403] har uppdaterats senast i maj 2016 [1404]. Författarna påpekar att sedan 2000 har endast en ny studie publicerats, och de flesta studierna utfördes för närmare 20 år sedan. Det kvarstår att regelbunden uppföljning är lika effektiv som intensivuppföljning.

25.3.1 Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare

I en studie randomiserades 296 behandlade kvinnor i remission [1405] 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. Resultatmåtten 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 [1406] 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 [1407]. Några skillnader i antalet återfall eller livskvalitet kunde man dock inte registrera. Studierna genomfördes i Storbritannien [1406] respektive Kanada [1407] och avspeglar respektive länders sjukvårdssystem speciellt gällande primärvård.

25.3.2 Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall

Vid en sammanslagen bröstklinik randomiserades 211 bröstcancerbehandlade kvinnor till standarduppföljning alternativt läkarkontroll enbart i samband med mammografikontroller [1405, 1406], [1407]. 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.

25.3.3 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 [1408]. Mammografikontrollerna var lika i grupperna. Resultatmåtten 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 [1409]. Studierna har alla låg styrka vad avser frågan om skillnader i överlevnad, men data är ändå intressanta och ansluter till data i 2 stora italienska studier [1401, 1402].

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 [1410].

25.3.4 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 mer 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 [1411, 1412].

25.4 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 % per år [1413]. I en sammanställning av mammografins nytta i uppföljningen av bröstcancerpatienter, fann man i 2 av 9 observationsstudier att den kontralaterala cancern hade ett lägre stadium än den ipsilaterala cancern [1025]. 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 % absolut skillnad) att upptäcka asymtomatiska lokoregionala återfall liksom kontralateral bröstcancer.

Effekten på överlevnad av tidigare upptäckt av lokala återfall är svår att uppskatta men borde likna effekten på överlevnad av allmän mammografiscreening, det vill säga 20 % dödlighetsminskning.

25.5 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 [1414].

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 [1415-1417].

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 [1418].

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 [1404]. 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 18 om behandling av metastaserad sjukdom och kapitel 19 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 [1419].

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 studieprotokollet. För patienter som behandlas enligt nya rutiner eller med nya läkemedel kan det 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.

25.6 Omvårdnad och rehabilitering

Risken för fysiska och psykologiska seneffekter efter avslutad behandling beror på flera faktorer såsom

a. typ av behandling
b. behandlingens längd och dos
c. typ av cytostatika
d. typ av endokrin behandling
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 (+++) [1420-1424].

Kontaktsjuksköterska bör:

- Bedöma informationsbehoven patienten har i förhållande till den genomgångna behandlingen, biverkningar och livsstil, och informera om tillgängliga stödfunktioner, inkluderat psykosocialt stöd vid behov.
- Remittera patienten för att möta hens behov (++).

Övervikt:

- Tillhandahålla stöd till patienter för att behålla en hälsosam vikt.
- Stödja eller remittera patienter som behöver minska i vikt och öka sin fysiska 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 23.6, Fysisk aktivitet [1425].

KAPITEL 26

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.

26.1 Bakgrund

I Sverige rapporterades 10 359 bröstcancerdiagnoser år 2017, därav 40 män och 1 427 individer avled i bröstcancer, därav 14 män samma år [4]. Under denna tidsperiod syns även en signifikant utveckling avseende olika behandlingsmöjligheter för olika subgrupper av bröstcancer: bättre botande behandling med preoperativ systembehandling och i den postoperativa 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.

26.2 Nuvarande nivåstrukturering och utveckling

26.2.1 Regional strukturering

Regionerna handlägger i dagsläget i princip alla bröstcancrar inom sina respektive upptagsområden. Befolkningsunderlaget för en normalstor svensk region 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 Eusomas riktlinjer

rekommenderas att varje bröstenhet ska ha ett befolkningsunderlag på 250 000 personer per enhet [1426].

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 den 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 krävs givetvis att den multidisciplinära konferensen är väl förankrad och accepterad, för att få en bättre total handläggning av varje enskild individ.

I kapitel 18 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 [1128].

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.

26.2.2 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 pågående nomineringsförfarande där nationella och regionala vårdprogramgrupper kan föreslå ytterligare diagnosgrupper. Motiveringen kan vara att tillståndet är sällsynt eller att ett utökat forskningssamarbete 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 stereotaktisk radioterapi / kirurgi eller annan tumörutrotande behandling. Ett par av dessa grupper har diskuterats i Stockholm som potentiellt lämpliga för nivåstrukturering.

26.3 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 [118, 131, 1128, 1427, 1428].

I dagsläget pågår 2 prospektiva projekt för att undersöka dessa strategier. Dels SCAN B i södra regionen och delar av Uppsala/Örebro-regionen. Dels det nationella initiativet Genome Medicine Sweden; Karolinska Institutet 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 immunhistokemiska 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 hörnpelarna för ”precision medicine” eller ”personalized medicine”.

För att få stora volymer och kvalitetssäkra dessa komplexa processer är det troligt att dessa analyser inte kommer att genomföras i varje region. 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 27

Kvalitetsregister

27.1 Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC)

Registrering till kvalitetsregister för bröstcancer förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se länk. https://cancercentrum.se/stockholm-gotland/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/kvalitetsregister/registrerades-rattigheter/

Sedan 1 januari 2008 finns ett nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC), vilket ersatt de 6 regionala registren. Nya primära fall av invasiv cancer och cancer in situ hos kvinnor och män registreras, även de som inte opereras. Fall med kända fjärrmetastaser vid diagnos registreras men har tidigare inte följts inte upp i kvalitetsregistret. Kvalitetsregistret för bröstcancer innehåller uppgifter om bröstcancerprocessen såsom ledtider, diagnostik, kirurgi, tumördata, primär pre- och postoperativ onkologisk behandling samt utfall i form av återfall och överlevnad. Klinikerna som deltar i registreringen rapporterar via den webbaserade INCA-plattformen och registreringarna förs över till kvalitetsregistret (http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/).

En cancer per bröst kan registreras. Den obligatoriska rapporteringen av anmälningspliktiga tumörer till Cancerregistret görs numera i stället per automatik via anmälan till kvalitetsregistret. Täckningsgraden för anmälan till registret är stabilt hög, nära 100 %. Data om kirurgi och given behandling har likaledes hög täckningsgrad. Däremot har registret i delar av riket ofullständig täckning avseende rapportering av uppföljningsdata rörande lokoregionala återfall och fjärrmetastaser. Under 2019 inleds datainsamling av patientrapporterade utfallsmått.

Sedan 2017 finns en webbaserad interaktiv årsrapport från det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer (https://statistik.incanet.se/brostcancer/). Denna uppdateras 2 gånger/år. Här rapporteras i huvudsak processmått. Skillnader mellan regioner och vårdgivare kan kartläggas och relateras till nationella och internationella riktlinjer och kvalitetsmål. Målnivåerna har i första hand utgått från Eusomas riktlinjer, men när dessa saknats har målnivåerna utgått från Socialstyrelsen eller professionen. Målnivåerna omprövas regelbundet och följer de nationella riktlinjerna för bröstcancer.

27.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras.

Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

KAPITEL 28

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Ett urval av kvalitetsindikatorer med målnivåer för bröstcancer visas publikt på Vården i siffror (https://vardenisiffror.se/). Vården i siffror är ett verktyg för kvalitets- och förbättringsarbete inom hälso- och sjukvården som finansieras gemensamt av regionerna och förvaltas av Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). Kvalitetsindikatorer och andra mått i Vården i siffror ger faktaunderlag för analys och dialog inom och mellan huvudmän och vårdgivare.

Utöver de indikatorer som visas i Vården i siffror har nationellt kvalitetsregister för bröstcancer ytterligare indikatorer som redovisas och analyseras i en årsrapport https://statistik.incanet.se/brostcancer/.

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 29

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer 2021. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val.aspx.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(10):1216-35.
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2020;31(12):1623-49.
4. Dödsorsaksregistret: Socialstyrelsen; 2019 [updated 2019-05-29]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/dodsorsaksregistret/.
5. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för dödsorsaker 2021. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_dor/val.aspx.
6. 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.
7. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2012 - Nya diagnosticerade cancerfall år 2012. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013. 114 p.
8. Socialstyrelsen. Nationell utvärdering 2013. Bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Stockholm: Socialstyrelsen, 2013.
9. 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/.
10. 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.
11. World Health Organization (WHO), mortality database: WHO; 2014 [12/05/2014]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html.
12. 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.
13. Socialstyrelsen. Statistik om nyupptäckta cancerfall 2017 Socialstyrelsen; 2017. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/.
14. Screening IUPoBC. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet. 2012;380(9855):1778-86.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Borg Å. Cell- och tumörbiologi. Södertälje: Astra Zeneca, 2009.
22. 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.
23. 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.
24. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer Surviviors: 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.
25. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. Annals of surgery. 2003;237(4):474-82.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. The New England journal of medicine. 2008;359(20):2143-53.

31. 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.
32. 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.
33. Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. Steroids. 2011;76(8):812-5.
34. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nature reviews Clinical oncology. 2011;8(11):669-76.
35. Magnusson CR, G. Hormonbehandling i klimakteriet ökar risken för bröstcancer Läkartidningen. 2005.
36. 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.
37. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019;394(10204):1159-68.
38. Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves G. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. Lancet. 2019;394(10204):1139.
39. 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.
40. 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.
41. Fabre A, Fournier A, Mesrine 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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).
45. 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.
46. 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.
47. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekbom A. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. Endocrine-related cancer. 2007;14(1):135-40.
52. 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.
53. IARC. A review of human carcinogens. Part E: Personal habits and indoor combustions. Lyon: 2009.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
64. 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.
65. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet. 2020;395(10218):117-22.
66. 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.
67. 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.
68. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. The New England journal of medicine. 2011;364(25):2381-91.
69. Nelson HD, Fu R, Zakher B, Pappas M, McDonagh M. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2019;322(9):868-86.
70. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, Brewster AM, Davidson NE, DeCensi A, et al. Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(33):3152-65.
71. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2019;322(9):857-67.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;6:Cd001877.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2016;164(4):268-78.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(9):942-9.
90. Zackrisson S, Lang K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Fornvik D, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. The lancet oncology. 2018;19(11):1493-503.

91. Johnson K, Lång K, Ikeda DM, Åkesson A, Andersson I, Zackrisson S. Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in the Prospective Population-based Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. Radiology. 2021;299(3):559-67.
92. Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, Hunter K, Bernardi D, Lång K, et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2021;148:14-23.
93. Houssami N, Hofvind S, Soerensen AL, Robledo KP, Hunter K, Bernardi D, et al. Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021;34:100804.
94. European comission. Use of tomosynthesis. Available from: https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-tests.
95. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10016):341-8.
96. Gartlehner G, Thaler K, Chapman A, Kaminski-Hartenthaler A, Berzaczy D, Van Noord MG, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(4):Cd009632.
97. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. Annals of internal medicine. 2008;148(9):671-9.
98. Vreemann S, Gubern-Merida A, Schlooz-Vries MS, Bult P, van Gils CH, Hoogerbrugge N, et al. Influence of Risk Category and Screening Round on the Performance of an MR Imaging and Mammography Screening Program in Carriers of the BRCA Mutation and Other Women at Increased Risk. Radiology. 2018;286(2):443-51.
99. Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PH, Loo CE, Mann RM, de Jong MD, et al. MR Imaging as an Additional Screening Modality for the Detection of Breast Cancer in Women Aged 50-75 Years with Extremely Dense Breasts: The DENSE Trial Study Design. Radiology. 2015;277(2):527-37.
100. Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershaw DD, et al. Breast Cancers Detected at Screening MR Imaging and Mammography in Patients at High Risk: Method of Detection Reflects Tumor Histopathologic Results. Radiology. 2016;280(3):716-22.
101. Li T, Marinovich ML, Houssami N. Digital breast tomosynthesis (3D mammography) for breast cancer screening and for assessment of screen-recalled findings: review of the evidence. Expert review of anticancer therapy. 2018;18(8):785-91.
102. European Commission Initiative on Breast Cancer. Further assessment after the mammogram [updated 2021-06-30]. Available from: https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/diagnosis#.
103. 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.
104. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2010;46(8):1296-316.

105. 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.
106. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, Aberg W, Lofgren L, Iliescu G, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. World journal of surgery. 2014;38(7):1685-93.
107. Gervais MK, Maki E, Schiller DE, Crystal P, McCready DR. Preoperative MRI of the breast and ipsilateral breast tumor recurrence: Long-term follow up. Journal of surgical oncology. 2017;115(3):231-7.
108. Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, et al. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(5):392-401.
109. Ahsberg K, Gardfjell A, Nimeus E, Ryden L, Zackrisson S. The PROCEM study protocol: Added value of preoperative contrast-enhanced mammography in staging of malignant breast lesions - a prospective randomized multicenter study. BMC cancer. 2021;21(1):1115.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Svensk Förening för Patologi. KVAST-dokument [cited 2020 30 Jan]. Available from: http://www.svfp.se/brostpatologi.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). Vård i Norden1998.
123. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science (New York, NY). 2018;359(6378):926-30.
124. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. Archives of pathology & laboratory medicine. 2018;142(10):1242-53.
125. 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.
126. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(24):2838-47.
131. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012;490(7418):61-70.
132. Ullah I, Karthik GM, Alkodsi A, Kjallquist U, Stalhammar G, Lovrot J, et al. Evolutionary history of metastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary lymph nodes. The Journal of clinical investigation. 2018;128(4):1355-70.

133. 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.
134. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. Journal of the National Cancer Institute. 2021;113(7):808-19.
135. 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.
136. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(28):4414-22.
137. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. The Breast. 2003;12(5):320-7.
138. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast cancer research and treatment. 2019;173(2):343-52.
139. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. Nature reviews Clinical oncology. 2012;9(1):48-57.
140. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(8):717-29.
141. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. The New England journal of medicine. 2004;351(27):2817-26.
142. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(8):1160-7.
143. Saal LH, Vallon-Christersson J, Hakkinen J, Hegardt C, Grabau D, Winter C, et al. The Sweden Cancerome Analysis Network - Breast (SCAN-B) Initiative: a large-scale multicenter infrastructure towards implementation of breast cancer genomic analyses in the clinical routine. Genome medicine. 2015;7(1):20.
144. Stalhammar G, Fuentes Martinez N, Lippert M, Tobin NP, Molholm I, Kis L, et al. Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29(4):318-29.
145. Robertson S, Azizpour H, Smith K, Hartman J. Digital image analysis in breast pathology-from image processing techniques to artificial intelligence. Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine. 2018;194:19-35.
146. Shames DS, Wistuba, II. The evolving genomic classification of lung cancer. The Journal of pathology. 2014;232(2):121-33.

147. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer discovery. 2013;3(2):224-37.
148. Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase alpha-Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(13):1291-9.
149. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nature genetics. 2013;45(12):1446-51.
150. Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(3):365-73.
151. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nature medicine. 2017;23(6):703-13.
152. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(22):2108-21.
153. 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.
154. 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).
155. 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.
156. Hessler LK, Molitoris JK, Rosenblatt PY, Bellavance EC, Nichols EM, Tkaczuk KHR, et al. Factors Influencing Management and Outcome in Patients with Occult Breast Cancer with Axillary Lymph Node Involvement: Analysis of the National Cancer Database. Annals of surgical oncology. 2017;24(10):2907-14.
157. Macedo FI, Eid JJ, Flynn J, Jacobs MJ, Mittal VK. Optimal Surgical Management for Occult Breast Carcinoma: A Meta-analysis. Annals of surgical oncology. 2016;23(6):1838-44.
158. Wu SG, Zhang WW, Sun JY, Li FY, Lin HX, Chen YX, et al. Comparable Survival between Additional Radiotherapy and Local Surgery in Occult Breast Cancer after Axillary Lymph Node Dissection: A Population-based Analysis. Journal of Cancer. 2017;8(18):3849-55.
159. Chávarri-Guerra Y, Marcum CA, Hendricks CB, Wilbur D, Cescon T, Hake C, et al. Breast cancer associated pathogenic variants among women 61 years and older with triple negative breast cancer. Journal of geriatric oncology. 2021;12(5):749-51.

160. 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.
161. Struewing 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.

175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. Davey MG, Davey CM, Ryan É J, Lowery AJ, Kerin MJ. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis. Breast. 2021;56:26-34.
180. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(15):1310-6.
181. 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.
182. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. Journal of Clinical Oncology. 2019;38(7):674-85.
183. 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.
184. Li-Fraumeni Syndrome 2013 2013.
185. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome [updated June 2, 2016 2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/.
186. Peutz-Jeghers Syndrome [updated July 14, 2016 2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266.
187. Hereditary Diffuse Gastric Cancer [updated July 31, 2014 2014. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/.
188. Neurofibromatosis 1 [updated September 4, 2014 2014. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/.
189. 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.
190. 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.
191. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. The New England journal of medicine. 2021;384(5):428-39.

192. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2021;384(5):440-51.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. Adank MA, Jonker MA, Kluijt 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.
198. 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.
199. 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.
200. Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MPG, Janssen LAM, Borg Å, Ehrencrona H, et al. The BRCA1 c. 5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management from the ENIGMA consortium. Journal of medical genetics. 2018;55(1):15.
201. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. Journal of the National Cancer Institute. 2020;112(12):1242-50.
202. 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.
203. Carver T, Hartley S, Lee A, Cunningham AP, Archer S, Babb de Villiers C, et al. CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2021;30(3):469-73.
204. Basu NN, Ross GL, Evans DG, Barr L. The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy. World journal of surgical oncology. 2015;13:237.

205. Daly MB, Pal T, Buys SS, Dickson P, Domchek S, Elkhanani Al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2021 [updated August 11, 2021]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. Chang J, Yang WT, Choo HF. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. Lancet. 1999;353(9169):2070-1.
211. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. Radiology. 2001;221(3):641-9.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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 (HIBCRIT study): interim results. Radiology. 2007;242(3):698-715.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. Nationellt vårdprogram bukspottkörtelcancer Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 30 Jan]. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/bukspottkortelcancer/.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.

234. 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).
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2016;22(15):3971-81.
240. Davey MG, Davey CM, Ryan ÉJ, Lowery AJ, Kerin MJ. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers – A systematic review and meta-analysis. The Breast. 2021;56:26-34.
241. Hallam S, Govindarajulu S, Huckett 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.

247. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, Bonfrer SE, Beltman JJ, Louwe LA, De Kroon CD, et al. Outcome and Prognostic Impact of Surgical Staging in Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study and Systematic Review. Clinical Oncology. 2018;30(8):463-71.
248. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. Clinical Cancer Research. 2016;22(15):3971.
249. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk - reducing bilateral salpingo - oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(8).
250. 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).
251. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. Journal of cancer research and clinical oncology. 2021;147(7):2035-45.
252. 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.
253. Borst P, Rottenberg S, Jonkers J. How do real tumors become resistant to cisplatin? Cell cycle (Georgetown, Tex). 2008;7(10):1353-9.
254. 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.
255. Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work? Cancer. 1997;79(12):2380-4.
256. 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.
257. 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.
258. Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(15):2480-91.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Annals of

oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(10):1541-57.
264. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. Annals of surgical oncology. 2011;18(11):3160-3.
265. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009;45(2):228-47.
266. 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.
267. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(23):2539-51.
268. Loibl S, Marme F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(14):1518-30.
269. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(10):1049-60.
270. Hug V, Hortobagyi GN, Drewinko B, Finders M. Tamoxifen-citrate counteracts the antitumor effects of cytotoxic drugs in vitro. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1985;3(12):1672-7.
271. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(10):2731-7.
272. Kataoka M, Yamaguchi Y, Moriya Y, Sawada N, Yasuno H, Kondoh K, et al. Antitumor activity of chemoendocrine therapy in premenopausal and postmenopausal models with human breast cancer xenografts. Oncology reports. 2012;27(2):303-10.
273. EMA rekommenderar DPD-test före behandling med fluorouracil, kapecitabin och tegafur Uppsala: Läkemedelsverket; 2020. Available from: https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/ema-rekommenderar-dpd-test-fore-behandling-med-fluorouracil-kapecitabin-och-tegafur.
274. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. The lancet oncology. 2018;19(11):1459-67.
275. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:60-7.

276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. Guidance for Industry. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Hogh-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval U.S Food & Drug; [cited 2020 30 Jan]. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm.
281. European Medicines Agency. The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies London: European Medicines Agency (EMA); [cited 2020 30 Jan]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. Furlanetto J, Jackisch C, Untch M, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel 125 mg/m2 and nab-paclitaxel 150 mg/m2 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(4):497-509.
297. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(1):13-21.

298. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. The lancet oncology. 2014;15(7):747-56.
299. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(7):1497-508.
300. Nanda R. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: Results for high-risk breast cancer: Results fron the I-SPY 2 Trial. ASCO Annual Meeting2017.
301. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2020;382(9):810-21.
302. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2022;386(6):556-67.
303. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2020;396(10257):1090-100.
304. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(8):1279-88.
305. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulias 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.
306. 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.
307. von Minckwitz G, Rezai 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.
308. 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.
309. 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.
310. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Disease-Free and Overall Survival Among Patients With Operable HER2-Positive Breast Cancer Treated With Sequential vs Concurrent Chemotherapy: The ACOSOG Z1041 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2018.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(12):1630-40.
317. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. JAMA oncology. 2021;7(7):978-84.
318. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(25):2206-16.

319. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(9):2278-84.
320. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019;380(7):617-28.
321. 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.
322. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. Cancer treatment reviews. 2007;33(1):48-57.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. Bergh JCS, Andersson A, Bjohle J, Bosch A, Carlsson L, Dreifaldt AC, et al. Docetaxel, trastuzumab, pertuzumab versus trastuzumab emtansine as neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: Results from the Swedish PREDIX HER2 trial identifying a new potential de-escalation standard? 2019;37(15_suppl):501-.
327. Hatschek T, Foukakis T, Bjohle J, Lekberg T, Fredholm H, Elinder E, et al. Neoadjuvant Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel vs Trastuzumab Emtansine in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2021.
328. 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.
329. 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.
330. 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.

331. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. Cancer. 2013;119(7):1402-11.
332. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. JAMA surgery. 2014;149(3):267-74.
333. Bagaria SP, Wasif N, Rawal B, McLaughlin SA, Giuliano AE. Is mastectomy undertreatment for low-risk breast cancers eligible for breast-conserving therapy? Cancer. 2015;121(16):2705-12.
334. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. BMJ (Clinical research ed). 2015;351:h4901.
335. Tan MP, Silva E. Addressing the paradox of increasing mastectomy rates in an era of de-escalation of therapy: Communication strategies. Breast. 2018;38:136-43.
336. Lagendijk M, van Maaren MC, Saadatmand S, Strobbe LJA, Poortmans PMP, Koppert LB, et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. International journal of cancer Journal international du cancer. 2018;142(1):165-75.
337. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. JAMA surgery. 2021;156(7):628-37.
338. Fitzal F, Riedl O, Wutzl L, Draxler W, Rudas M, Pluschnig U, et al. Breast-conserving surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients. Breast cancer research and treatment. 2007;103(1):45-52.
339. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Daly JM, Boraas M, Anderson PR, et al. Breast conservation versus mastectomy for patients with T3 primary tumors (>5 cm): A review of 5685 medicare patients. Cancer. 2016;122(1):42-9.
340. Mazor AM, Mateo AM, Demora L, Sigurdson ER, Handorf E, Daly JM, et al. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database. Breast cancer research and treatment. 2019;173(2):301-11.
341. Zhou X, Li Y. Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Mastectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer - a Meta-Analysis. Breast care (Basel, Switzerland). 2016;11(5):345-51.
342. Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, Kennecke HF, Speers C, Gelmon KA. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23(4):876-81.
343. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, et al. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. The oncologist. 2013;18(11):1167-73.
344. Winters ZE, Horsnell J, Elvers KT, Maxwell AJ, Jones LJ, Shaaban AM, et al. Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers. BJS open. 2018;2(4):162-74.
345. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366(9503):2087-106.

346. 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.
347. Rutgers EJ. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2001;37(4):447-53.
348. Aalders KC, van Bommel AC, van Dalen T, Sonke GS, van Diest PJ, Boersma LJ, et al. Contemporary risks of local and regional recurrence and contralateral breast cancer in patients treated for primary breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;63:118-26.
349. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(3):351-6.
350. Fredholm H, Magnusson K, Lindstrom LS, Garmo H, Falt SE, Lindman H, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. Breast cancer research and treatment. 2016;160(1):131-43.
351. Aalders KC, Postma EL, Strobbe LJ, van der Heiden-van der Loo M, Sonke GS, Boersma LJ, et al. Contemporary Locoregional Recurrence Rates in Young Patients With Early-Stage Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(18):2107-14.
352. Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2009;35(6):578-82.
353. Kirby AN, Jena R, Harris EJ, Evans PM, Crowley C, Gregory DL, et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: what is the optimal number of implanted markers? Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2013;106(2):231-5.
354. Furet E, Peurien D, Fournier-Bidoz N, Servois V, Reyal F, Fourquet A, et al. Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2014;40(7):830-4.
355. Lewis L, Cox J, Morgia M, Atyeo J, Lamoury G. A clip-based protocol for breast boost radiotherapy provides clear target visualisation and demonstrates significant volume reduction over time. Journal of medical radiation sciences. 2015;62(3):177-83.
356. Beddok A, Kirova Y, Laki F, Reyal F, Vincent Salomon A, Servois V, et al. The place of the boost in the breast cancer treatment: State of art. Radiotherapy and Oncology. 2022.
357. 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.

358. 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.
359. 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.
360. Chatterjee A, Gass J, Patel K, Holmes D, Kopkash K, Peiris L, et al. A Consensus Definition and Classification System of Oncoplastic Surgery Developed by the American Society of Breast Surgeons. Annals of surgical oncology. 2019;26(11):3436-44.
361. Crown A, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Reduces Mastectomy and Postoperative Re-excision Rates. Annals of surgical oncology. 2015;22(10):3363-8.
362. Rose M, Svensson H, Handler J, Hoyer U, Ringberg A, Manjer J. Patient-reported outcome after oncoplastic breast surgery compared with conventional breast-conserving surgery in breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2020;180(1):247-56.
363. Kelsall JE, McCulley SJ, Brock L, Akerlund MTE, Macmillan RD. Comparing oncoplastic breast conserving surgery with mastectomy and immediate breast reconstruction: Case-matched patient reported outcomes. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2017;70(10):1377-85.
364. Kelemen P, Pukancsik D, Újhelyi M, Sávolt Á, Kovács E, Ivády G, et al. Comparison of clinicopathologic, cosmetic and quality of life outcomes in 700 oncoplastic and conventional breast-conserving surgery cases: A single-centre retrospective study. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2019;45(2):118-24.
365. 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.
366. Macmillan RD, James R, Gale KL, McCulley SJ. Therapeutic mammaplasty. Journal of surgical oncology. 2014;110(1):90-5.
367. McCulley SJ, Macmillan RD. Planning and use of therapeutic mammoplasty--Nottingham approach. British journal of plastic surgery. 2005;58(7):889-901.
368. Munhoz AM, Montag E, Arruda EG, Aldrighi C, Gemperli R, Aldrighi JM, et al. Critical analysis of reduction mammaplasty techniques in combination with conservative breast surgery for early breast cancer treatment. Plastic and reconstructive surgery. 2006;117(4):1091-103; discussion 104-7.
369. Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. Plastic and reconstructive surgery. 1999;104(2):409-20.
370. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, Strom EA, Buchholz TA, Ensor JE, et al. Practical guidelines for repair of partial mastectomy defects using the breast reduction technique in patients undergoing breast conservation therapy. Plastic and reconstructive surgery. 2007;120(7):1755-68.
371. 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.
372. 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.

373. Joshi S, Jaiswal D, Chougle Q, Wadasadawala T, Badwe RA. Transposition flap for the oncoplastic reconstruction of outer quadrant breast defects. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2021;74(9):2176-83.
374. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(10):1684-91.
375. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast cancer research and treatment. 2012;133(3):831-41.
376. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? Cancer. 2018;124(7):1335-41.
377. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer. 1985;56(5):979-90.
378. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mittra I. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. British journal of cancer. 1996;74(5):820-4.
379. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(14):1507-15.
380. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Annals of surgical oncology. 2014;21(3):717-30.
381. Kelly BN, Kantor O, Tang R, Coopey SB, Smith BL, Lanahan CR, et al. Similar rates of residual disease in patients with DCIS within 2 mm of lumpectomy margin regardless of the presence of invasive carcinoma. Breast cancer research and treatment. 2021;186(3):807-14.
382. Kreike B, Hart AA, van de Velde T, Borger J, Peterse H, Rutgers E, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;71(4):1014-21.
383. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, 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. Lancet. 2011;378(9804):1707-16.
384. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2009;90(1):14-22.
385. Lanning RM, Morrow M, Riaz N, McArthur HL, Dang C, Moo TA, et al. The Effect of Adjuvant Trastuzumab on Locoregional Recurrence of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Treated with Mastectomy. Annals of surgical oncology. 2015;22(8):2517-25.
386. Radosa JC, Eaton A, Stempel M, Khander A, Liedtke C, Solomayer EF, et al. Evaluation of Local and Distant Recurrence Patterns in Patients with Triple-Negative Breast Cancer According to Age. Annals of surgical oncology. 2017;24(3):698-704.

387. Kummel S, Holtschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. The British journal of surgery. 2014;101(8):912-24.
388. 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.
389. Choi J, Laws A, Hu J, Barry W, Golshan M, King T. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. Annals of surgical oncology. 2018;25(12):3541-7.
390. Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical Considerations After Neoadjuvant Chemotherapy: Breast Conservation Therapy. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2015;2015(51):11-4.
391. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2017;43(5):865-74.
392. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. Breast. 2010;19(1):14-22.
393. Miller ME, Czechura T, Martz B, Hall ME, Pesce C, Jaskowiak N, et al. Operative risks associated with contralateral prophylactic mastectomy: a single institution experience. Annals of surgical oncology. 2013;20(13):4113-20.
394. Osman F, Saleh F, Jackson TD, Corrigan MA, Cil T. Increased postoperative complications in bilateral mastectomy patients compared to unilateral mastectomy: an analysis of the NSQIP database. Annals of surgical oncology. 2013;20(10):3212-7.
395. Sharpe SM, Liederbach E, Czechura T, Pesce C, Winchester DJ, Yao K. Impact of bilateral versus unilateral mastectomy on short term outcomes and adjuvant therapy, 2003-2010: a report from the National Cancer Data Base. Annals of surgical oncology. 2014;21(9):2920-7.
396. Shamley D, Lascurain-Aguirrebeña I, Oskrochi R, Srinaganathan R. Shoulder morbidity after treatment for breast cancer is bilateral and greater after mastectomy. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2012;51(8):1045-53.
397. Al-Hilli Z, Wilkerson A. Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. The Surgical clinics of North America. 2021;101(5):845-63.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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.
403. 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.
404. 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.
405. 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.
406. 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.
407. 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.
408. 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.
409. Yeoh EK, Denham JW, Davies SA, Spittle MF. Primary breast cancer. Complications of axillary management. Acta radiologica Oncology. 1986;25(2):105-8.
410. 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.
411. 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.
412. 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.
413. 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.
414. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida 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.
415. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeister 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.

416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Annals of surgery. 2010;251(4):595-600.
420. 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.
421. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Annals of surgery. 2008;247(2):207-13.
422. 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.
423. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2010;11(10):927-33.
424. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(6):1001-7.
425. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2008;34(5):508-13.
426. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(19):4312-21.
427. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. Journal of surgical oncology. 2010;102(2):111-8.
428. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2011;129(3):675-89.

429. 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.
430. DeSnyder SM, Mittendorf EA, Le-Petross C, Krishnamurthy S, Whitman GJ, Ueno NT, et al. Prospective Feasibility Trial of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Setting of Inflammatory Breast Cancer. Clinical breast cancer. 2018;18(1):e73-e7.
431. 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.
432. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique E-L, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. Seminars in nuclear medicine. 2022.
433. Magnoni F, Corso G, Gilardi L, Pagan E, Massari G, Girardi A, et al. Does failed mapping predict sentinel lymph node metastasis in cN0 breast cancer? Future oncology (London, England). 2022;18(2):193-204.
434. Verheuvel NC, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG, Siesling S, Roumen RMH. Non-visualized sentinel nodes in breast cancer patients; prevalence, risk factors, and prognosis. Breast cancer research and treatment. 2018;167(1):147-56.
435. 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.
436. 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.
437. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. The British journal of surgery. 2004;91(10):1245-52.
438. Leidenius MH, Vironen JH, Riihela MS, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KA, et al. The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micrometastases. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2005;31(1):13-8.
439. 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.
440. Galimberti V, Cole BF, Zurrida 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.
441. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(10):1385-93.
442. Sola M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. Annals of surgical oncology. 2013;20(1):120-7.

443. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2017;318(10):918-26.
444. 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.
445. Savolt A, Peley G, Polgar C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2017;43(4):672-9.
446. 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.
447. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(32):3600-6.
448. Verheuvel NC, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, Roumen RM. Potential impact of application of Z0011 derived criteria to omit axillary lymph node dissection in node positive breast cancer patients. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2016;42(8):1162-8.
449. Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, Petruolo O, Mamtani A, Barrio AV, et al. Axillary Dissection and Nodal Irradiation Can Be Avoided for Most Node-positive Z0011-eligible Breast Cancers: A Prospective Validation Study of 793 Patients. Annals of surgery. 2017;266(3):457-62.
450. van la Parra RF, Peer PG, Ernst MF, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2011;37(4):290-9.
451. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(8):1533-46.
452. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(5):561-4.

453. Peristeri DV, Harissis HV. Axillary lymph node dissection vs sentinel biopsy only among women with early-stage breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis. The breast journal. 2021;27(2):158-64.
454. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Rydén L, et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. BMC cancer. 2017;17(1):379.
455. Goyal A, Dodwell D. POSNOC: A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2015;27(12):692-5.
456. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017;15(4):433-51.
457. Curigliano G, Burstein HJ, E PW, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. 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 2017. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(8):1700-12.
458. Liedtke C, Jackisch C, Thill M, Thomssen C, Muller V, Janni W. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018. Breast care (Basel, Switzerland). 2018;13(3):196-208.
459. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. Annals of surgery. 2009;250(4):558-66.
460. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(5):726-32.
461. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. Journal of surgical oncology. 2011;104(1):97-103.
462. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one. 2016;11(9):e0162605.
463. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2016;42(3):361-8.
464. Nogi H, Uchida K, Mimoto R, Kamio M, Shioya H, Toriumi Y, et al. Long-Term Follow-Up of Node-Negative Breast Cancer Patients Evaluated via Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. Clinical breast cancer. 2017;17(8):644-9.
465. Hartmann S, Kühn T, de Boniface J, Stachs A, Winckelmann A, Frisell J, et al. Carbon tattooing for targeted lymph node biopsy after primary systemic therapy in breast cancer: prospective multicentre TATTOO trial. The British journal of surgery. 2021;108(3):302-7.

466. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(10):1072-8.
467. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. Annals of surgery. 2020.
468. Simons JM, Scoggins ME, Kuerer HM, Krishnamurthy S, Yang WT, Sahin AA, et al. Prospective Registry Trial Assessing the Use of Magnetic Seeds to Locate Clipped Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients. Annals of surgical oncology. 2021;28(8):4277-83.
469. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. Annals of surgery. 2015;261(2):378-82.
470. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of surgery. 2019;269(3):432-42.
471. 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.
472. 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.
473. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. The British journal of surgery. 2018;105(12):1541-52.
474. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, et al. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery. JAMA surgery. 2017;152(7):665-70.
475. Barron AU, Hoskin TL, Day CN, Hwang ES, Kuerer HM, Boughey JC. Association of Low Nodal Positivity Rate Among Patients With ERBB2-Positive or Triple-Negative Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. JAMA surgery. 2018;153(12):1120-6.
476. 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.
477. Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB, Adesoye T, Edge SB, Vanness DJ, et al. Risk of Synchronous Distant Recurrence at Time of Locoregional Recurrence in Patients With Stage II and III Breast Cancer (AFT-01). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(10):975-80.

478. Elfgen C, Schmid SM, Tausch CJ, Montagna G, Güth U. Radiological Staging for Distant Metastases in Breast Cancer Patients with Confirmed Local and/or Locoregional Recurrence: How Useful are Current Guideline Recommendations? Annals of surgical oncology. 2019;26(11):3455-61.
479. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;63(3):845-51.
480. Kolben T, Schwarz TM, Goess C, Blume C, Degenhardt T, Engel J, et al. Surgical management of ipsilateral breast tumor recurrence. International journal of surgery (London, England). 2015;23(Pt A):141-6.
481. Gosset M, Hamy AS, Mallon P, Delomenie M, Mouttet D, Pierga JY, et al. Prognostic Impact of Time to Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast Conserving Surgery. PloS one. 2016;11(8):e0159888.
482. Yoshida A, Takahashi O, Okumura Y, Arima N, Nakatsukasa K, Tanabe M, et al. Prognosis after mastectomy versus repeat lumpectomy in patients with ipsilateral breast cancer recurrence: A propensity score analysis. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2016;42(4):474-80.
483. Gentile D, Sagona A, Barbieri E, Antunovic L, Franceschini D, Losurdo A, et al. Breast conserving surgery versus salvage mastectomy for ipsilateral breast cancer recurrence: a propensity score matching analysis. Updates in surgery. 2021.
484. Baek SY, Kim J, Chung IY, Ko BS, Kim HJ, Lee JW, et al. Long-term survival outcomes of repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence: a propensity score-matched analysis. Breast cancer research and treatment. 2021;185(1):155-64.
485. Ishitobi M, Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Tanabe M, Yoshida A, et al. Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: the impact of radiotherapy on second IBTR. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2014;21(6):754-60.
486. Walstra C, Schipper RJ, Poodt IGM, van Riet YE, Voogd AC, van der Sangen MJC, et al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2019.
487. Ishitobi M, Fukui R, Hashimoto Y, Kittaka N, Nakayama T, Tamaki Y. Safety for Repeat Lumpectomy Without Radiotherapy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. Anticancer research. 2017;37(9):5293-9.
488. Wapnir IL, Gelber S, Anderson SJ, Mamounas EP, Robidoux A, Martin M, et al. Poor Prognosis After Second Locoregional Recurrences in the CALOR Trial. Annals of surgical oncology. 2017;24(2):398-406.
489. Kuo SH, Huang CS, Kuo WH, Cheng AL, Chang KJ, Chia-Hsien Cheng J. Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy for postmastectomy isolated locoregional recurrence. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;72(5):1456-64.
490. Kaidar-Person O, Poortmans P, Offersen BV, Siesling S, Sklair-Levy M, Meattini I, et al. Spatial location of local recurrences after mastectomy: a systematic review. Breast cancer research and treatment. 2020;183(2):263-73.

491. Wakeam E, Acuna SA, Keshavjee S. Chest Wall Resection for Recurrent Breast Cancer in the Modern Era: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of surgery. 2018;267(4):646-55.
492. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, van Riet YE, Luiten EJ, Rutgers EJ, et al. Repeat sentinel node biopsy should be considered in patients with locally recurrent breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2015;153(3):549-56.
493. Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. The British journal of surgery. 2016;103(12):1579-88.
494. Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, Pijpers R, Luiten EJ, Rutgers EJ, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): results of a nationwide registration study. Annals of surgical oncology. 2013;20(2):620-6.
495. 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.
496. Sávolt Á, Cserni G, Lázár G, Maráz R, Kelemen P, Kovács E, et al. Sentinel lymph node biopsy following previous axillary surgery in recurrent breast cancer. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2019;45(10):1835-8.
497. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Roumen RMH, Rutten HJT, Maaskant-Braat AJG, et al. Prognostic impact of repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral breast tumour recurrence. The British journal of surgery. 2019;106(5):574-85.
498. Yoon CI, Ahn SG, Kim D, Choi JE, Bae SJ, Cha CH, et al. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Breast Conserving Surgery With Sentinel Lymph Node Biopsy: Pooled Analysis Using Data From a Systematic Review and Two Institutions. Frontiers in oncology. 2020;10:518568.
499. Wong SM, Golshan M. Management of In-Breast Tumor Recurrence. Annals of surgical oncology. 2018;25(10):2846-51.
500. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1990;19(4):851-8.
501. Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, Teissier E, Alzieu C, Lallement M, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60(5):1385-92.
502. Sedlmayer F, Zehentmayr F, Fastner G. Partial breast re-irradiation for local recurrence of breast carcinoma: Benefit and long term side effects. Breast. 2013;22 Suppl 2:S141-6.
503. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, Kauer-Dorner D, Strnad V, Niehoff P, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2013;108(2):226-31.
504. Trombetta M, Hall M, Julian TB. Long-term followup of breast preservation by re-excision and balloon brachytherapy after ipsilateral breast tumor recurrence. Brachytherapy. 2014;13(5):488-92.
505. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, Haffty BG, Cuttino LW, Todor DA, et al. NRG Oncology-Radiation Therapy Oncology Group Study 1014: 1-Year Toxicity Report From a Phase 2 Study of Repeat Breast-Preserving Surgery and 3-Dimensional Conformal

Partial-Breast Reirradiation for In-Breast Recurrence. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2017;98(5):1028-35.
506. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, Haffty B, Cuttino L, Todor DA, et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. JAMA oncology. 2019.
507. 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.
508. 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 cncer: 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).
509. Nationellt kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC): Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 30 Jan]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/.
510. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Annals of surgical oncology. 2018;25(11):3141-9.
511. Xiao W, Zou Y, Zheng S, Hu X, Liu P, Xie X, et al. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: A systematic review and meta-analysis. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018;44(10):1504-12.
512. Yu Y, Hong H, Wang Y, Fu T, Chen Y, Zhao J, et al. Clinical Evidence for Locoregional Surgery of the Primary Tumor in Patients with De Novo Stage IV Breast Cancer. Annals of surgical oncology. 2021;28(9):5059-70.
513. 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.
514. 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.
515. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). Journal of Clinical Oncology. 2020;38(18_suppl):LBA2-LBA.
516. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. Breast. 2021;58:173-81.
517. Bjelic-Radisic V, Fitzal F, Knauer M, Steger G, Egle D, Greil R, et al. Primary surgery versus no surgery in synchronous metastatic breast cancer: patient-reported quality-of-life outcomes of the prospective randomized multicenter ABCSG-28 Posytive Trial. BMC cancer. 2020;20(1):392.
518. Lambertini M, Ferreira AR, Di Meglio A, Poggio F, Puglisi F, Sottotetti F, et al. Patterns of Care and Clinical Outcomes of HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients With

Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent Disease Undergoing First-line Trastuzumab-based Therapy: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Clinical breast cancer. 2017;17(8):601-10.e2.
519. Mudgway R, Chavez de Paz Villanueva C, Lin AC, Senthil M, Garberoglio CA, Lum SS. The Impact of Primary Tumor Surgery on Survival in HER2 Positive Stage IV Breast Cancer Patients in the Current Era of Targeted Therapy. Annals of surgical oncology. 2020;27(8):2711-20.
520. 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.
521. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. Seminars in diagnostic pathology. 1994;11(3):193-8.
522. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(33):4040-6.
523. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. Annals of surgical oncology. 2016;23(12):3811-21.
524. 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.
525. 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.
526. Wadsten C, Garmo H, Fredriksson I, Sund M, Warnberg F. Risk of death from breast cancer after treatment for ductal carcinoma in situ. The British journal of surgery. 2017;104(11):1506-13.
527. Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, de Boniface J. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. The British journal of surgery. 2014;101(5):488-94.
528. Sun L, Ang E, Ang WHD, Lopez V. Losing the breast: A meta-synthesis of the impact in women breast cancer survivors. Psycho-oncology. 2018;27(2):376-85.
529. Falk Dahl CA, Reinertsen KV, Nesvold IL, Fosså SD, Dahl AA. A study of body image in long-term breast cancer survivors. Cancer. 2010;116(15):3549-57.
530. Sheppard LA, Ely S. Breast cancer and sexuality. The breast journal. 2008;14(2):176-81.
531. 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.
532. Zehra S, Doyle F, Barry M, Walsh S, Kell MR. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery

among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2020;27(4):534-66.
533. Ng ET, Ang RZ, Tran BX, Ho CS, Zhang Z, Tan W, et al. Comparing Quality of Life in Breast Cancer Patients Who Underwent Mastectomy Versus Breast-Conserving Surgery: A Meta-Analysis. International journal of environmental research and public health. 2019;16(24).
534. Dauplat J, Kwiatkowski F, Rouanet P, Delay E, Clough K, Verhaeghe JL, et al. Quality of life after mastectomy with or without immediate breast reconstruction. The British journal of surgery. 2017;104(9):1197-206.
535. Kim MK, Kim T, Moon HG, Jin US, Kim K, Kim J, et al. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2015;41(3):426-32.
536. Kaviani A, Sodagari N, Sheikhbahaei S, Eslami V, Hafezi-Nejad N, Safavi A, et al. From radical mastectomy to breast-conserving therapy and oncoplastic breast surgery: a narrative review comparing oncological result, cosmetic outcome, quality of life, and health economy. ISRN oncology. 2013;2013:742462.
537. Pusic A, Thompson TA, Kerrigan CL, Sargeant R, Slezak S, Chang BW, et al. Surgical options for the early-stage breast cancer: factors associated with patient choice and postoperative quality of life. Plastic and reconstructive surgery. 1999;104(5):1325-33.
538. Fortunato L, Loreti A, Cortese G, Spallone D, Toto V, Cavaliere F, et al. Regret and Quality of Life After Mastectomy With or Without Reconstruction. Clinical breast cancer. 2021;21(3):162-9.
539. Janni W, Rjosk D, Dimpfl TH, Haertl K, Strobl B, Hepp F, et al. Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of a matched-pair analysis. Annals of surgical oncology. 2001;8(6):542-8.
540. Paterson CL, Lengacher CA, Donovan KA, Kip KE, Tofthagen CS. Body Image in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. Cancer nursing. 2016;39(1):E39-58.
541. Grogan S, Mechan J. Body image after mastectomy: A thematic analysis of younger women's written accounts. Journal of health psychology. 2017;22(11):1480-90.
542. Fallbjörk U, Salander P, Rasmussen BH. From "no big deal" to "losing oneself": different meanings of mastectomy. Cancer nursing. 2012;35(5):E41-8.
543. Schmidt JL, Wetzel CM, Lange KW, Heine N, Ortmann O. Patients' experience of breast reconstruction after mastectomy and its influence on postoperative satisfaction. Arch Gynecol Obstet. 2017;296(4):827-34.
544. Siqueira HFF, Teixeira JLA, Lessa Filho RDS, Hora EC, Brasileiro FF, Borges KS, et al. Patient satisfaction and quality of life in breast reconstruction: assessment of outcomes of immediate, delayed, and nonreconstruction. BMC research notes. 2020;13(1):223.
545. 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.
546. Berlin NL, Tandon VJ, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Momoh AO, et al. Hospital Variations in Clinical Complications and Patient-reported Outcomes at 2 Years After Immediate Breast Reconstruction. Annals of surgery. 2019;269(5):959-65.
547. Unukovych D, Gümüscü R, Wärnberg F, de Boniface J, Eriksen C, Sund M, et al. Breast reconstruction patterns from a Swedish nation-wide survey. European journal of surgical

oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2020;46(10 Pt A):1867-73.
548. 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.
549. 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.
550. 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.
551. Vandeweyer E, Hertens D, Nogaret JM, Deraemaecker R. Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome? Plastic and reconstructive surgery. 2001;107(6):1409-12.
552. 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.
553. 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.
554. 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.
555. 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.
556. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. Breast cancer research and treatment. 2008;111(3):391-403.
557. Svee A, Mani M, Sandquist K, Audolfsson T, Folkvaljon Y, Isern AE, et al. Survival and risk of breast cancer recurrence after breast reconstruction with deep inferior epigastric perforator flap. The British journal of surgery. 2018;105(11):1446-53.
558. Adam H, Docherty Skogh AC, Edsander Nord A, Schultz I, Gahm J, Hall P, et al. Risk of recurrence and death in patients with breast cancer after delayed deep inferior epigastric perforator flap reconstruction. The British journal of surgery. 2018;105(11):1435-45.
559. 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.
560. Yoon AP, Qi J, Brown DL, Kim HM, Hamill JB, Erdmann-Sager J, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. Breast. 2018;37:72-9.
561. Heimes AS, Stewen K, Hasenburg A. Psychosocial Aspects of Immediate versus Delayed Breast Reconstruction. Breast care (Basel, Switzerland). 2017;12(6):374-7.

562. 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.
563. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminas 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.
564. 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.
565. Negenborn VL, Smit JM, Dikmans REG, Winters HAH, Twisk JWR, Ruhe PQ, et al. Short-term cost-effectiveness of one-stage implant-based breast reconstruction with an acellular dermal matrix versus two-stage expander-implant reconstruction from a multicentre randomized clinical trial. The British journal of surgery. 2019;106(5):586-95.
566. Lohmander F, Lagergren J, Roy PG, Johansson H, Brandberg Y, Eriksen C, et al. Implant Based Breast Reconstruction With Acellular Dermal Matrix: Safety Data From an Open-label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial in the Setting of Breast Cancer Treatment. Annals of surgery. 2019;269(5):836-41.
567. Negenborn VL, Young-Afat DA, Dikmans REG, Smit JM, Winters HAH, Don Griot JPW, et al. Quality of life and patient satisfaction after one-stage implant-based breast reconstruction with an acellular dermal matrix versus two-stage breast reconstruction (BRIOS): primary outcome of a randomised, controlled trial. The lancet oncology. 2018;19(9):1205-14.
568. 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.
569. Lohmander F, Lagergren J, Johansson H, Roy PG, Frisell J, Brandberg Y. Quality of life and patient satisfaction after implant-based breast reconstruction with or without acellular dermal matrix: randomized clinical trial. BJS open. 2020;4(5):811-20.
570. Hansson E, Edvinsson AC, Elander A, Kölby L, Hallberg H. First-year complications after immediate breast reconstruction with a biological and a synthetic mesh in the same patient: A randomized controlled study. Journal of surgical oncology. 2021;123(1):80-8.
571. 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.
572. 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.
573. 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.
574. Bostwick J, 3rd, Scheflan M. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: a one-stage breast reconstruction. Clinics in plastic surgery. 1980;7(1):71-8.
575. Olivari N. The latissimus flap. British journal of plastic surgery. 1976;29(2):126-8.
576. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. British journal of plastic surgery. 1999;52(2):104-11.

577. 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.
578. 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.
579. 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.
580. 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.
581. 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.
582. 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.
583. Lindegren A, Schultz I, Sinha I, Cheung L, Khan AA, Tekle M, et al. Autologous fat transplantation alters gene expression patterns related to inflammation and hypoxia in the irradiated human breast. The British journal of surgery. 2019;106(5):563-73.
584. 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.
585. Khouri RK, Rigotti G, Khouri RK, Jr., Cardoso E, Marchi A, Rotemberg SC, et al. Tissue-engineered breast reconstruction with Brava-assisted fat grafting: a 7-year, 488-patient, multicenter experience. Plastic and reconstructive surgery. 2015;135(3):643-58.
586. 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.
587. 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.
588. 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.
589. Biazus JV, Stumpf CC, Melo MP, Zucatto AE, Cericatto R, Cavalheiro JA, et al. Breast-Conserving Surgery with Immediate Autologous Fat Grafting Reconstruction: Oncologic Outcomes. Aesthetic plastic surgery. 2018;42(5):1195-201.
590. Mirzabeigi MN, Lanni M, Chang CS, Stark RY, Kovach SJ, Wu LC, et al. Treating Breast Conservation Therapy Defects with Brava and Fat Grafting: Technique, Outcomes, and Safety Profile. Plastic and reconstructive surgery. 2017;140(3):372e-81e.

591. Waked K, Colle J, Doornaert M, Cocquyt V, Blondeel P. Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. Breast. 2017;31:128-36.
592. Petit JY, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bertolini F, Rietjens M. Fat Grafting after Invasive Breast Cancer: A Matched Case-Control Study. Plastic and reconstructive surgery. 2017;139(6):1292-6.
593. Wang K, Dai Y, Pan Y, Cheng P, Jin X. Local-regional recurrence risk after autologous fat grafting in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Journal of surgical oncology. 2020;121(3):435-40.
594. 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.
595. 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.
596. 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.
597. 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.
598. 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.
599. 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.
600. 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.
601. Hansson E, Elander A, Hallberg H, Sandman L. Should immediate breast reconstruction be performed in the setting of radiotherapy? An ethical analysis. Journal of plastic surgery and hand surgery. 2019:1-6.
602. Coudé Adam H, Frisell A, Liu Y, Sackey H, Oikonomou I, Docherty Skogh AC, et al. Effect of radiotherapy on expanders and permanent implants in immediate breast reconstruction: long-term surgical and patient-reported outcomes in a large multicentre cohort. The British journal of surgery. 2021;108(12):1474-82.
603. Zhang L, Jin K, Wang X, Yang Z, Wang J, Ma J, et al. The Impact of Radiotherapy on Reoperation Rates in Patients Undergoing Mastectomy and Breast Reconstruction. Annals of surgical oncology. 2019;26(4):961-8.
604. 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.

605. 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.
606. 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.
607. Vandeweyer E, Deraemaecker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. Plastic and reconstructive surgery. 2000;106(1):56-8; discussion 9-60.
608. 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.
609. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. Plastic and reconstructive surgery. 2004;114(4):950-60.
610. 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.
611. 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.
612. 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.
613. Allweis TM, Boisvert ME, Otero SE, Perry DJ, Dubin NH, Priebat 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.
614. 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.
615. Taylor CW, Kumar S. The effect of immediate breast reconstruction on adjuvant chemotherapy. Breast. 2005;14(1):18-21.
616. 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.
617. 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.
618. 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.
619. Tran NV, Evans GR, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, et al. Postoperative adjuvant irradiation: effects on tranverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. Plastic and reconstructive surgery. 2000;106(2):313-7; discussion 8-20.
620. 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.
621. 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.
622. Beugels J, Bod L, van Kuijk SMJ, Qiu SS, Tuinder SMH, Heuts EM, et al. Complications following immediate compared to delayed deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstructions. Breast cancer research and treatment. 2018;169(2):349-57.
623. 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.
624. Liu T, Freijs C, Klein HJ, Feinbaum A, Svee A, Lorenzo AR, et al. Patients with abdominal-based free flap breast reconstruction a decade after surgery: A comprehensive long-term follow-up study. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2018;71(9):1301-9.
625. 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.
626. Thorarinsson A, Frojd V, Kolby L, Ljungdal J, Taft C, Mark H. Long-Term Health-Related Quality of Life after Breast Reconstruction: Comparing 4 Different Methods of Reconstruction. Plastic and reconstructive surgery Global open. 2017;5(6):e1316.
627. 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.
628. 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.
629. Brorson F, Thorarinsson A, Kölby L, Elander A, Hansson E. Early complications in delayed breast reconstruction: A prospective, randomized study comparing different reconstructive methods in radiated and non-radiated patients. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2020;46(12):2208-17.
630. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. Plastic and reconstructive surgery. 2017;140(4):645-54.
631. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LIH, de Boer JP, Hijmering NJ, et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. JAMA oncology. 2018;4(3):335-41.
632. 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.
633. 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.
634. 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.
635. Brorson H. From lymph to fat: complete reduction of lymphoedema. Phlebology. 2010;25 Suppl 1:52-63.
636. Hoffner M, Ohlin K, Svensson B, Manjer J, Hansson E, Troeng T, et al. Liposuction Gives Complete Reduction of Arm Lymphedema following Breast Cancer Treatment-A 5-year Prospective Study in 105 Patients without Recurrence. Plastic and reconstructive surgery Global open. 2018;6(8):e1912.
637. Cornelissen AJM, Kool M, Lopez Penha TR, Keuter XHA, Piatkowski AA, Heuts E, et al. Lymphatico-venous anastomosis as treatment for breast cancer-related lymphedema: a prospective study on quality of life. Breast cancer research and treatment. 2017;163(2):281-6.
638. Khan AA, Hernan I, Adamthwaite JA, Ramsey KWD. Feasibility study of combined dynamic imaging and lymphaticovenous anastomosis surgery for breast cancer-related lymphoedema. The British journal of surgery. 2019;106(1):100-10.
639. 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.
640. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. Review of current surgical treatments for lymphedema. Annals of surgical oncology. 2014;21(4):1195-201.
641. 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.
642. 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.
643. 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.
644. 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.
645. 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.
646. 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.

647. 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.
648. 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.
649. 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.
650. 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.
651. 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.
652. 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.
653. 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.
654. 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.
655. 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.
656. 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.
657. 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.
658. 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.
659. 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.

660. Wickberg A, Liljegren G, Killander F, Lindman H, Bjohle J, Carlberg M, et al. Omitting radiotherapy in women >/= 65 years with low-risk early breast cancer after breast-conserving surgery and adjuvant endocrine therapy is safe. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018;44(7):951-6.
661. Killander F, Karlsson P, Anderson H, Mattsson J, Holmberg E, Lundstedt D, et al. No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery. Fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;67:57-65.
662. 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.
663. 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.
664. Teissier E. Boost in conservation treatment : 6 years results of randomized trial [abstract 345]. Breast cancer research and treatment. 1998;50:287.
665. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;11:Cd011987.
666. Aznar MC, Meattini I, Poortmans P, Steyerova P, Wyld L. "To clip or not to clip. That is no question!". European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2017;43(7):1145-7.
667. 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.
668. 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.
669. 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.
670. 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.
671. 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.
672. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. Radiotherapy and

oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016;120(1):114-8.
673. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10237):1613-26.
674. Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, et al. Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2021;33(7):430-9.
675. 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.
676. 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.
677. 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.
678. 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.
679. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017;390(10099):1048-60.
680. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. The lancet oncology. 2022;23(1):e21-e31.
681. 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.
682. 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.
683. 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.

684. 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.
685. Dodwell D, Taylor C, McGale P, Coles CE, Duane F, Gray R, et al. Regional node irradiation: Meta-analysis of 13,500 women in 14 trials. . San Antonio Breast Cancer Conference 2018; San Antonio: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)
686. Whelan TJ, Olivotto 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.
687. Haviland JS, Mannino M, Griffin C, Porta N, Sydenham M, Bliss JM, et al. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018;126(1):155-62.
688. Wadsten C, Wennstig AK, Garmo H, Nilsson G, Blomqvist C, Holmberg L, et al. Risk of ischemic heart disease after radiotherapy for ductal carcinoma in situ. Breast cancer research and treatment. 2018;171(1):95-101.
689. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. Annals of surgery. 2004;239(2):232-7.
690. 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.
691. 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.
692. 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.
693. 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.
694. 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.
695. 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.
696. 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.

697. 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.
698. 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.
699. 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.
700. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi 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.
701. 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.
702. 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.
703. 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.
704. 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.
705. Wennstig AK, Garmo H, Isacsson U, Gagliardi G, Rintela N, Lagerqvist B, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. Radiation oncology (London, England). 2019;14(1):40.
706. 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).
707. 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.
708. 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.
709. 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.

710. 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.
711. Bourgier C, Kerns S, Gourgou S, Lemanski C, Gutowski M, Fenoglietto 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.
712. 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.
713. 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.
714. 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.
715. 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.
716. Curigliano Gea. De-escalating and escalating treatments for early-stage brest 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.
717. 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.
718. 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.
719. EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1998;351(9114):1451-67.
720. 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.
721. 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.
722. 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.
723. 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.

724. 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.
725. 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.
726. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(4):474-85.
727. Ryden L, Heibert Arnlind 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.
728. 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.
729. 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.
730. 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.
731. 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.
732. 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.
733. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlertsen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(2):105-14.
734. 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.
735. 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.
736. 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.
737. 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.
738. 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.
739. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(11):1502-11.
740. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(1).
741. Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial2018. GS3-01 p.
742. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2019;20(1):88-99.
743. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(1):127-38.
744. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocana A, Ribnikar D, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(1).
745. Xu L, Zhang Z, Xiang Q, Liu Q, Duan X, Liu Y, et al. Extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors for early breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical breast cancer. 2019.
746. 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.
747. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. Journal of bone oncology. 2017;7:1-12.
748. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kassmann H, Piswanger-Solkner JC, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. The lancet oncology. 2008;9(9):840-9.

749. Hadji P, Kauka A, Ziller M, Birkholz K, Baier M, Muth M, et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant therapies for HR+ breast cancer: the ProBONE II study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2014;25(4):1369-78.
750. 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.
751. 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.
752. 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.
753. 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.
754. 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.
755. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2016;55(6):664-70.
756. 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.
757. 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.
758. 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.
759. 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.
760. 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.

761. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(2):122-37.
762. Ribi K, Luo W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(14):1601-10.
763. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(19):2221-31.
764. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribi K, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(27):3113-22.
765. Kim HA, Lee JW, Nam SJ, Park BW, Im SA, Lee ES, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(5):434-43.
766. 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.
767. 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.
768. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(12):1293-303.
769. 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.
770. 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.
771. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-

level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. The lancet oncology. 2022;23(3):382-92.
772. Masuda N, Iwata H, Rai Y, Anan K, Takeuchi T, Kohno N, et al. Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2011;126(2):443-51.
773. Noguchi S, Kim HJ, Jesena A, Parmar V, Sato N, Wang HC, et al. Phase 3, open-label, randomized study comparing 3-monthly with monthly goserelin in pre-menopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2016;23(5):771-9.
774. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, Dodson A, Viale G, Thürlimann B, et al. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(19):1941-8.
775. Lee JH, Lee SK, Chae BJ, Yu J, Lee JE, Kim SW, et al. Validation of the Clinical Treatment Score Post-Five Years in Breast Cancer Patients for Predicting Late Distant Recurrence: A Single-Center Investigation in Korea. Frontiers in oncology. 2021;11:691277.
776. Richman J, Ring A, Dowsett M, Sestak I. Clinical validity of clinical treatment score 5 (CTS5) for estimating risk of late recurrence in unselected, non-trial patients with early oestrogen receptor-positive breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2021;186(1):115-23.
777. Noordhoek I, Blok EJ, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Putter H, Duijm-de Carpentier M, Rutgers EJT, et al. Overestimation of Late Distant Recurrences in High-Risk Patients With ER-Positive Breast Cancer: Validity and Accuracy of the CTS5 Risk Score in the TEAM and IDEAL Trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(28):3273-81.
778. Filipits M, Dubsky P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER(+), HER2(-) Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2019;25(13):3865-72.
779. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. Journal of the National Cancer Institute. 2016;108(11).
780. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2018;4(4):545-53.
781. Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL, Butler SM, Tang G, Jamshidian F, et al. Prognostic Impact of the Combination of Recurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on Predicting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(20):2350-8.

782. Rastogi P, Bandos H, Lucas PC, Veer Lvt, Wei J-PJ, Geyer CE, et al. Utility of the 70-gene MammaPrint assay for prediction of benefit from extended letrozole therapy (ELT) in the NRG Oncology/NSABP B-42 trial. 2021;39(15_suppl):502-.
783. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(21):1446-52.
784. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2013;19(15):4196-205.
785. Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, Steffel L, Binns SN, Finkelstein DM, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(14):1036-42.
786. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, Zhang Y, Wong J, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR(+) Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2021;27(1):311-9.
787. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(11):1776-83.
788. Mamounas EP, Bandos H, Rastogi P, Zhang Y, Treuner K, Lucas PC, et al. Breast Cancer Index (BCI) and prediction of benefit from extended aromatase inhibitor (AI) therapy (tx) in HR+ breast cancer: NRG oncology/NSABP B-42. 2021;39(15_suppl):501-.
789. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;10:Cd007847.
790. 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.
791. 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.
792. 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.
793. 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.
794. Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonneterre 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.
795. 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.
796. 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.
797. 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.
798. 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.
799. 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.
800. 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.
801. 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.
802. 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.
803. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. The Lancet. 2019;393(10179):1440-52.
804. 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.

805. 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.
806. 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.
807. Caparica R, Bruzzone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. Anthracycline and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Breast cancer research and treatment. 2019;174(1):27-37.
808. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;2(2):Cd012873.
809. Bartsch R, Singer CF, Pfeiler G, Hubalek M, Stoeger H, Pichler A, et al. Conventional versus reverse sequence of neoadjuvant epirubicin/cyclophosphamide and docetaxel: sequencing results from ABCSG-34. British journal of cancer. 2021;124(11):1795-802.
810. 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.
811. 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.
812. 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.
813. 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.
814. 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.
815. 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.
816. Seidman AD, Aapro M. Incorporating oral capecitabine into the treatment of breast cancer. Introduction. The oncologist. 2002;7 Suppl 6:1-3.
817. 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.
818. Natori A, Ethier JL, Amir E, Cescon DW. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;77:40-7.
819. Toi M ea. Symposium S1-07. Programs and Abstracts of the San Antonio Breast Cancer2015.
820. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola A, Tanner M, Ahlgren J, et al. Adjuvant Capecitabine for Early Breast Cancer: 15-Year Overall Survival Results From a Randomized Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(10):1051-8.
821. Yu KD, Ye FG, He M, Fan L, Ma D, Mo M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2020;6(9):1390-6.
822. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Hayes DF. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology. 2016;12(4):384-9.
823. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Diagnostics guidance [DG34] Published date: December 2018: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/dg34.
824. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB, Liefers GJ, Smit V, Kroep JR, et al. Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. Cancer treatment reviews. 2018;62:74-90.
825. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(2):111-21.
826. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019;380(25):2395-405.
827. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(10):799-808.
828. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). Cancer Research. 2021;81(4 Supplement):GS3-00.
829. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. The lancet oncology. 2021;22(4):476-88.
830. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive

hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(8):1685-91.
831. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(8):735-40.
832. Sestak I, Martin M, Dubsky P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. Breast cancer research and treatment. 2019;176(2):377-86.
833. Biagi JJ, Raphael, M., King, W. D., Kong, W., Booth, C. M., Mackillop, W. J. The effecto 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.
834. Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, Mates M, Booth CM, Mackillop WJ. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2016;160(1):17-28.
835. 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.
836. 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.
837. 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.
838. 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.
839. 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.
840. 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.
841. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. The lancet oncology. 2021;22(8):1139-50.
842. 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.

843. 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.
844. 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.
845. de Nonneville A, Goncalves A, Zemmour C, Classe JM, Cohen M, Lambaudie E, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in pT1ab node-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive breast carcinomas: results of a national multi-institutional study. Breast cancer research and treatment. 2017;162(2):307-16.
846. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(2):134-41.
847. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero V, et al. Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(21):2375-85.
848. 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.
849. 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.
850. 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.
851. 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.
852. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study‡. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(12):2328-33.
853. 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, 20172017.
854. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2019;393(10191):2599-612.
855. Inno A, Barni S, Ghidini A, Zaniboni A, Petrelli F. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2019;173(2):247-54.

856. 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.
857. 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.
858. 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.
859. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(13):1448-57.
860. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer - Recommendations: NICE; [updated 20 March 2019]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/chapter/1-Recommendations.
861. Kourie HR, Chaix M, Gombos A, Aftimos P, Awada A. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER2-positive breast cancer and breast cancer with HER2 mutations. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2016;12(8):947-57.
862. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(12):1688-700.
863. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. Clinical breast cancer. 2021;21(1):80-91.e7.
864. Hurvitz S, Chan A, Iannotti N, Ibrahim E, Chien J, Chan N, et al. Abstract P3-14-01: Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cancer: The CONTROL trial. Cancer Research. 2018;78(4 Supplement):P3-14-01.
865. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, Iannotti N, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2020;31(9):1223-30.
866. Chan A, Ruiz-Borrego M, Marx G, Brufsky A, Chien J, Thirlwell M, et al. Abstract P5-18-02: Final findings from the CONTROL trial of diarrheal prophylaxis or neratinib dose escalation on neratinib-associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer. Cancer Research. 2022;82(4_Supplement):P5-18-02-P5-18-02.
867. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerra M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. The lancet oncology. 2021;22(2):212-22.
868. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-

Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(34):3987-98.
869. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2021;384(25):2394-405.
870. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, Phillips KA, Eisen A, Johannsson OT, et al. VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Annals of Oncology. 2022.
871. 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.
872. 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.
873. 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.
874. 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.
875. 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.
876. 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.
877. 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.
878. Kristensen B, Ejlertsen 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.
879. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1353-61.
880. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi F, et al. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBOE phase 3 randomised trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;118:178-86.
881. Referens för graviditet och bisfosfonater

882. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Gnant M, Eidtmann H, Brufsky AM, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. The oncologist. 2013;18(4):353-61.
883. Friedl TWP, Fehm T, Müller V, Lichtenegger W, Blohmer J, Lorenz R, et al. Prognosis of Patients With Early Breast Cancer Receiving 5 Years vs 2 Years of Adjuvant Bisphosphonate Treatment: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2021;7(8):1149-57.
884. 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.
885. 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.
886. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky 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.
887. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2019;20(3):339-51.
888. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2020;21(1):60-72.
889. Compston J. Safety of long-term denosumab therapy for osteoporosis. The lancet Diabetes & endocrinology. 2017;5(7):485-7.
890. 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.
891. 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.
892. 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.
893. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. Breast. 2012;21(2):112-23.
894. Bychkovsky BL, Guo H, Sutton J, Spring L, Faig J, Dagogo-Jack I, et al. Use and Yield of Baseline Imaging and Laboratory Testing in Stage II Breast Cancer. The oncologist. 2016;21(12):1495-501.

895. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. British journal of cancer. 2009;101(9):1522-8.
896. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2005;16(2):263-6.
897. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. Breast cancer research and treatment. 2016;155(2):395-403.
898. Caresia Aroztegui AP, Garcia Vicente AM, Alvarez Ruiz S, Delgado Bolton RC, Orcajo Rincon J, Garcia Garzon JR, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2017;39(10):1010428317728285.
899. 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.
900. 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.
901. 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.
902. Socialstyrelsen. Pregnancies, deliveries and newborn infants. The Swedish Medical Birth Register 1973-2014. Assisted reproduction, treatment 1991-2013 2015-12-17. Report No.
903. Johansson ALV, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Cnattingius S, Fredriksson I, et al. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. International journal of cancer Journal international du cancer. 2018;142(7):1343-54.
904. 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.
905. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994;191(1):245-8.
906. 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.
907. 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.
908. 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.
909. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e210-e6.
910. 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.

911. 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.
912. 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.
913. 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.
914. 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.
915. Mitra S, Dey P. Fine-needle aspiration and core biopsy in the diagnosis of breast lesions: A comparison and review of the literature. CytoJournal. 2016;13:18.
916. Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. Breast disease. 2015;35(3):157-66.
917. 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.
918. 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.
919. 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.
920. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2007;86(1):99-101.
921. Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. Br J Radiol. 1999;72(860):773-80.
922. 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.
923. 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.
924. Needleman S, Powell M. Radiation hazards in pregnancy and methods of prevention. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2016;33:108-16.
925. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. The lancet oncology. 2005;6(5):328-33.
926. Greskovich JF, Jr., Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. Semin Oncol. 2000;27(6):633-45.
927. Woitek R, Prayer D, Hojreh A, Helbich T. Radiological staging in pregnant patients with cancer. ESMO open. 2016;1(1):e000017.
928. Cancer under graviditet - Vägledning: Regionala cancercentrum i Samverkan; 2019 [cited 2020 30 Jan]. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancer-under-graviditet/.

929. 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.
930. 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.
931. 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.
932. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. Anesthesiology. 1986;64(6):790-4.
933. Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. British journal of anaesthesia. 2011;107 Suppl 1:i72-8.
934. 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.
935. 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.
936. 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.
937. 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.
938. 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.
939. 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.
940. Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, Gheysens O, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. Breast cancer research and treatment. 2018;168(2):551-7.
941. 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.
942. 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.
943. 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.
944. 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.

945. 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.
946. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. Cancer treatment reviews. 2001;27(1):1-7.
947. 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.
948. 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.
949. 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.
950. 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.
951. 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.
952. 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.
953. 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.
954. 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.
955. Ngu SF, Ngan HY. Chemotherapy in pregnancy. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2016;33:86-101.
956. 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 obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2010;89(10):1338-45.
957. 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.
958. 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.
959. 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.

960. 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.
961. NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. NTP monograph. 2013(2):i-214.
962. 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.
963. 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.
964. 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.
965. Kai S, Kohmura H, Hiraiwa E, Koizumi S, Ishikawa K, Kawano S, et al. [Reproductive and developmental toxicity studies of paclitaxel. (II)--Intravenous administration to rats during the fetal organogenesis]. The Journal of toxicological sciences. 1994;19 Suppl 1:69-91.
966. 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.
967. 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.
968. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. Breast. 2004;13(6):446-51.
969. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis. Fertil Steril. 2004;81(4):1158-9; author reply 9.
970. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Breast cancer research and treatment. 2008;108(3):333-8.
971. 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.
972. 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.
973. 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.
974. 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.
975. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(4):426-9.
976. 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.
977. 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.
978. 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.
979. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, Saunders C, Peccatori F, Cardoso F, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? Breast. 2015;24(3):201-7.
980. 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.
981. 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.
982. 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.
983. 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.
984. 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.
985. 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.
986. 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.
987. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Sini V, Schittulli F, Marchetti P, et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. Critical reviews in oncology/hematology. 2014;89(1):27-42.
988. 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.
989. 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 obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2016;95(9):1015-26.
990. Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. Medical oncology (Northwood, London, England). 2013;30(3):667.
991. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, et al. Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-

term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2015;314(24):2632-40.
992. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(8):1811-6.
993. Zhang Y, Ji Y, Li J, Lei L, Wu S, Zuo W, et al. Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: effects on ovarian function, disease-free survival, and overall survival. Breast cancer research and treatment. 2018;168(3):679-86.
994. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Moseley A, et al. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. Journal of the National Cancer Institute. 2019;111(2):210-3.
995. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(19):1981-90.
996. 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.
997. 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.
998. 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.
999. 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.
1000. Patel A, Schwarz EB. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. Contraception. 2012;86(3):191-8.
1001. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2012;26(3):379-90.
1002. 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.
1003. 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.
1004. 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.
1005. Statistics on Cancer Incidence 2017 2018. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/publikationer2018/2018-12-51.
1006. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2011 - Cancerförekomst i Sverige 2011. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012.
1007. 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.
1008. 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.
1009. 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.
1010. 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.
1011. Nordenskjold AE, Fohlin H, Arnesson LG, Einbeigi Z, Holmberg E, Albertsson P, et al. Breast cancer survival trends in different stages and age groups - a population-based study 1989-2013. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2019;58(1):45-51.
1012. 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.
1013. 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.
1014. 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.
1015. 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.
1016. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrida S, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopasual patients. Cancer. 2004;101(6):1302-10.
1017. 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.
1018. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, et al. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. The oncologist. 2014;19(10):1076-83.

1019. 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.
1020. 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.
1021. 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.
1022. Linsell L, Burgess CC, Ramirez AJ. Breast cancer awareness among older women. British journal of cancer. 2008;99(8):1221-5.
1023. 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.
1024. 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.
1025. 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.
1026. 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.
1027. 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.
1028. 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.
1029. 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.
1030. 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.
1031. 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.
1032. LeMasters T, Madhavan SS, Sambamoorthi U, Hazard-Jenkins HW, Kelly KM, Long D. Receipt of Guideline-Concordant Care Among Older Women With Stage I-III Breast Cancer: A Population-Based Study. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2018;16(6):703-10.
1033. Sineshaw HM, Freedman RA, DeSantis CE, Jemal A. Treatment Patterns Among Women Diagnosed With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer. American journal of clinical oncology. 2018;41(10):997-1007.
1034. Kozak MM, Xiang M, Pollom EL, Horst KC. Adjuvant treatment and survival in older women with triple negative breast cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. The breast journal. 2019;25(3):469-73.

1035. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(22):4626-31.
1036. 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.
1037. Patnaik JL, Byers T, Diguiseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(14):1101-11.
1038. Kimmick G, Fleming ST, Sabatino SA, Wu XC, Hwang W, Wilson JF, et al. Comorbidity burden and guideline-concordant care for breast cancer. Journal of the American Geriatrics Society. 2014;62(3):482-8.
1039. Återstående medellivslängd efter kön och ålder. Prognosår 2013 - 2110: Statistiska Centralbyrån; [cited 2020 30 Jan]. Available from: www.statistikdatabasen.scb.se/goto/sv/ssd/BefProgLivslangd2013.
1040. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(19):1580-4.
1041. 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.
1042. Extermann M. Management issues for elderly patients with breast cancer. Current treatment options in oncology. 2004;5(2):161-9.
1043. 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.
1044. 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.
1045. 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.
1046. 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.
1047. 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.
1048. Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, Haladjian C, Bernabeu A, Alcalde A, et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. European Journal of Surgical Oncology. 2015;41(5):635-40.
1049. Kantor O, Pesce C, Liederbach E, Wang CH, Winchester DJ, Yao K. Surgery and hormone therapy trends in octogenarians with invasive breast cancer. American journal of surgery. 2016;211(3):541-5.

1050. de Glas NA, Jonker JM, Bastiaannet E, de Craen AJ, van de Velde CJ, Siesling S, et al. Impact of omission of surgery on survival of older patients with breast cancer. The British journal of surgery. 2014;101(11):1397-404.
1051. Gazet JC, Sutcliffe R. A randomised trial comparing tamoxifen vs. surgery in patients over the age of 70 with operable breast cancer--final results after 28 years of follow-up. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2011;37(9):754-7.
1052. Johnston SJ, Kenny FS, Syed BM, Robertson JF, Pinder SE, Winterbottom L, et al. A randomised trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with invasive breast carcinoma of high oestrogen receptor content: long-term results at 20 years of follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23(9):2296-300.
1053. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA oncology. 2016;2(11):1477-86.
1054. Kemeny MM. Surgery in older patients. Semin Oncol. 2004;31(2):175-84.
1055. 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.
1056. 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.
1057. 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.
1058. 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.
1059. 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.
1060. Boughey JC, Haffty BG, Habermann EB, Hoskin TL, Goetz MP. Has the Time Come to Stop Surgical Staging of the Axilla for All Women Age 70 Years or Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer? Annals of surgical oncology. 2017;24(3):614-7.
1061. Fitzal F, Helfgott R, Moinfar F, Gnant M. Sized Influences Nodal Status in Women Aged #70 with Endocrine Responsive Breast Cancer. Annals of surgical oncology. 2017;24(Suppl 3):555-6.
1062. Tamirisa N, Thomas SM, Fayanju OM, Greenup RA, Rosenberger LH, Hyslop T, et al. Axillary Nodal Evaluation in Elderly Breast Cancer Patients: Potential Effects on Treatment Decisions and Survival. Annals of surgical oncology. 2018;25(10):2890-8.
1063. Chagpar AB, Horowitz N, Sanft T, Wilson LD, Silber A, Killelea B, et al. Does lymph node status influence adjuvant therapy decision-making in women 70 years of age or older with clinically node negative hormone receptor positive breast cancer? American journal of surgery. 2017;214(6):1082-8.
1064. Chagpar AB, McMasters KM, Edwards MJ. Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients? Annals of surgery. 2009;249(3):455-60.
1065. Martelli G, Miceli R, Costa A, Coradini D, Zurrida 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.

1066. 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.
1067. Welsh JL, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Goetz MP, Boughey JC. Predicting Nodal Positivity in Women 70 Years of Age and Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer to Aid Incorporation of a Society of Surgical Oncology Choosing Wisely Guideline into Clinical Practice. Annals of surgical oncology. 2017;24(10):2881-8.
1068. 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.
1069. 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.
1070. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(10):2294-302.
1071. Potter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68(2):334-40.
1072. Matuschek C, Bolke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Kramling C, Gerber PA, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. Radiation oncology (London, England). 2017;12(1):60.
1073. 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.
1074. 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.
1075. 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.
1076. Deutsch M. Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. American journal of clinical oncology. 2002;25(1):48-9.
1077. Daugherty EC, Daugherty MR, Bogart JA, Shapiro A. Adjuvant Radiation Improves Survival in Older Women Following Breast-Conserving Surgery for Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. Clinical breast cancer. 2016;16(6):500-6.e2.
1078. Eaton BR, Jiang R, Torres MA, Kahn ST, Godette K, Lash TL, et al. Benefit of adjuvant radiotherapy after breast-conserving therapy among elderly women with T1-T2N0 estrogen receptor-negative breast cancer. Cancer. 2016;122(19):3059-68.
1079. Liu FF, Shi W, Done SJ, Miller N, Pintilie M, Voduc D, et al. Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort That May Not Benefit From Breast Radiotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(18):2035-40.

1080. Kim YJ, Shin KH, Kim K. Omitting Adjuvant Radiotherapy for Hormone ReceptorPositive Early-Stage Breast Cancer in Old Age: A Propensity Score Matched SEER Analysis. Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association. 2019;51(1):326-36.
1081. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, Galusha DH, Gross CP. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(30):4901-7.
1082. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russell NS, Poortmans P, Theuws JC, et al. Cardiovascular Disease Risk in a Large, Population-Based Cohort of Breast Cancer Survivors. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2016;94(5):1061-72.
1083. Rygiel K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: An overview. Journal of cancer research and therapeutics. 2017;13(2):186-92.
1084. 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.
1085. Ring A, Sestak I, Baum M, Howell A, Buzdar A, Dowsett M, et al. Influence of comorbidities and age on risk of death without recurrence: a retrospective analysis of the Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(32):4266-72.
1086. Güth U, Myrick ME, Kandler C, Vetter M. The use of adjuvant endocrine breast cancer therapy in the oldest old. The Breast. 2013;22(5):863-8.
1087. Cheung WY, Lai EC, Ruan JY, Chang JT, Setoguchi S. Comparative adherence to oral hormonal agents in older women with breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2015;152(2):419-27.
1088. Owusu C, Buist DS, Field TS, Lash TL, Thwin SS, Geiger AM, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):549-55.
1089. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2011;126(2):529-37.
1090. Wulaningsih W, Garmo H, Ahlgren J, Holmberg L, Folkvaljon Y, Wigertz A, et al. Determinants of non-adherence to adjuvant endocrine treatment in women with breast cancer: the role of comorbidity. Breast cancer research and treatment. 2018;172(1):167-77.
1091. 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.
1092. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. Hematology/oncology clinics of North America. 2000;14(1):193-212, x-xi.
1093. 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.

1094. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(24):3699-704.
1095. Karavasilis V, Papadimitriou C, Gogas H, Kouvatseas G, Pentheroudakis G, Koutras A, et al. Safety and Tolerability of Anthracycline-Containing Adjuvant Chemotherapy in Elderly High-Risk Breast Cancer Patients. Clinical breast cancer. 2016;16(4):291-8.e3.
1096. 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.
1097. 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.
1098. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. Breast. 2007;16 Suppl 2:S159-65.
1099. 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.
1100. 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.
1101. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, Batist G, Erdkamp F, Krzemieniecki K, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22(2):257-67.
1102. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(24):2595-603.
1103. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(25):3457-65.
1104. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(5):1306-12.
1105. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. External validation of an index to predict up to 9-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older. Journal of the American Geriatrics Society. 2011;59(8):1444-51.
1106. Freedman RA, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, He Y, Wong YN, et al. Use of adjuvant trastuzumab in women with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer by race/ethnicity and education within the National Comprehensive Cancer Network. Cancer. 2013;119(4):839-46.

1107. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(34):5685-92.
1108. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(33):3744-52.
1109. Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(36):6129-34.
1110. 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.
1111. 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.
1112. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas 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.
1113. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. Cancer treatment reviews. 2013;39(1):44-50.
1114. Dall P, Lenzen G, Gohler T, Lerchenmuller C, Feisel-Schwickardi G, Koch T, et al. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: Results from an observational study in Germany. Journal of geriatric oncology. 2015;6(6):462-9.
1115. 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.
1116. Tsai HT, Isaacs C, Fu AZ, Warren JL, Freedman AN, Barac A, et al. Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin((R))) in elderly persons with breast cancer: a population-based study. Breast cancer research and treatment. 2014;144(1):163-70.
1117. Long HD, Lin YE, Zhang JJ, Zhong WZ, Zheng RN. Risk of Congestive Heart Failure in Early Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Treatment With Trastuzumab: A Meta-Analysis. The oncologist. 2016;21(5):547-54.
1118. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(13):2900-9.
1119. Colombo A, Meroni CA, Cipolla CM, Cardinale D. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2013;15(4):410-24.
1120. Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, et al. Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a post-operative adjuvant therapy in HER2-

positive elderly breast cancer patients: randomized controlled trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. Japanese journal of clinical oncology. 2011;41(5):709-12.
1121. 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.
1122. 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.
1123. 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.
1124. 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.
1125. 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.
1126. 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.
1127. 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.
1128. 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.
1129. Schrijver W, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(6):568-80.
1130. Karlsson E, Appelgren 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.
1131. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(2):Cd002747.
1132. Jacquet E, Lardy-Cleaud A, Pistilli B, Franck S, Cottu P, Delaloge S, et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2018;95:93-101.

1133. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(2):256-62.
1134. Bonotto M, Gerratana L, Di Maio M, De Angelis C, Cinausero M, Moroso S, et al. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: A propensity score analysis. Breast. 2017;31:114-20.
1135. Bonneterre 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.
1136. 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.
1137. Nabholtz 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.
1138. 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.
1139. 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.
1140. 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.
1141. 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.
1142. 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.
1143. 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.
1144. 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.
1145. 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.
1146. 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.
1147. 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.
1148. 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.
1149. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl 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.
1150. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl 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.
1151. 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.
1152. 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.
1153. 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.
1154. 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.

1155. 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.
1156. Sutherland S, Miles D, Makris A. Use of maintenance endocrine therapy after chemotherapy in metastatic breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;69:216-22.
1157. 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.
1158. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast cancer research and treatment. 2020;183(2):419-28.
1159. 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 Meeting2017.
1160. 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.
1161. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The lancet oncology. 2016;17(4):425-39.
1162. Cristofanilli M, Rugo HS, Im S-A, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. 2021;39(15_suppl):1000-.
1163. 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.
1164. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(7):1541-7.
1165. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2022;386(10):942-50.
1166. Slamon D, al. e. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2−) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Annals of Oncology 2019;30 (suppl_5):v851-v934.

1167. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, Jerusalem GHM, Laurentiis MD, Im S-A, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). 2021;39(15_suppl):1001-.
1168. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(7):904-15.
1169. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019.
1170. 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.
1171. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2019.
1172. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ breast cancer. 2019;5:5.
1173. Rossi V, Berchialla P, Giannarelli D, Nistico C, Ferretti G, Gasparro S, et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. Cancers. 2019;11(11).
1174. Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open. 2020;3(10):e2020312.
1175. Park YH, Kim TY, Kim GM, Kang SY, Park IH, Kim JH, et al. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. The lancet oncology. 2019;20(12):1750-9.
1176. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Turner N, Ciruelos EM, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(4):488-99.
1177. Martín M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Ciruelos EM, Muñoz M, et al. Overall survival with palbociclib plus endocrine therapy versus capecitabine in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer in the PEARL study. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2022;168:12-24.

1178. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. The lancet oncology. 2019;20(10):1360-9.
1179. 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.
1180. 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.
1181. 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.
1182. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruíz-Borrego M, et al. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2021.
1183. 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.
1184. 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.
1185. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, Yardley DA, Kovalenko E, Ejlertsen B, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2018;4(10):1367-74.
1186. 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.
1187. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(16):1556-63.
1188. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. Cancer Res. 2008;68(15):6084-91.

1189. Sobhani N, Roviello G, Corona SP, Scaltriti M, Ianza A, Bortul M, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. Journal of cellular biochemistry. 2018;119(6):4287-92.
1190. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lonning PE, Janni W, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(1):87-100.
1191. Dent S, Cortés J, Im YH, Diéras V, Harbeck N, Krop IE, et al. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(2):197-207.
1192. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019;380(20):1929-40.
1193. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(2):208-17.
1194. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. The lancet oncology. 2021;22(4):489-98.
1195. Leung JH, Leung HWC, Wang SY, Huang SS, Chan ALF. Efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors as second-line treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. Expert opinion on drug safety. 2021;20(8):949-57.
1196. Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The lancet oncology. 2020;21(3):345-57.
1197. 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.
1198. 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.
1199. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrsic-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.
1200. Nabholtz 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.
1201. 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.
1202. 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.
1203. 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.
1204. 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.
1205. 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.
1206. 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.
1207. Xing M, Yan F, Yu S, Shen P. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials. PloS one. 2015;10(7):e0133569.
1208. 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.
1209. Bonneterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre 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.
1210. 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.

1211. 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.
1212. 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.
1213. 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.
1214. Nabholtz 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.
1215. Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(3):CD003366.
1216. Ghersi D, Willson ML, Chan MM, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(6):Cd003366.
1217. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature medicine. 2018;24(5):628-37.
1218. Yardley DA, Coleman R, Conte P, Cortes J, Brufsky A, Shtivelband M, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(8):1763-70.
1219. Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The lancet oncology. 2015;16(4):436-46.
1220. 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.
1221. 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.
1222. 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.

1223. Seidman AD, Berry D, Cirrincione 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.
1224. 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.
1225. 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.
1226. 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.
1227. 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/.
1228. 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.
1229. Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velikova G, Olivo MS, et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. Breast cancer : basic and clinical research. 2016;10:77-84.
1230. 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.
1231. 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.
1232. Keller AM, Mennel RG, Georgoulias 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.
1233. 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.
1234. Perez EA. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. The oncologist. 2004;9(5):518-27.
1235. 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.
1236. 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.
1237. 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.
1238. 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.
1239. 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.
1240. 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.
1241. 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.
1242. Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? Lancet. 2000;355(9208):944-5.
1243. Bonotto M, Gerratana L, Iacono D, Minisini AM, Rihawi K, Fasola G, et al. Treatment of Metastatic Breast Cancer in a Real-World Scenario: Is Progression-Free Survival With First Line Predictive of Benefit From Second and Later Lines? The oncologist. 2015;20(7):719-24.
1244. Park IH, Lee KS, Ro J. Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer. Clinical breast cancer. 2015;15(1):e55-62.
1245. 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.
1246. 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.

1247. 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.
1248. 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.
1249. 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.
1250. 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.
1251. 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.
1252. 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.
1253. 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.
1254. Perez EA, Lopez-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. Breast cancer research : BCR. 2016;18(1):126.
1255. 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.
1256. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka 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.
1257. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(28):2826-35.

1258. 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.
1259. Petrelli F, Barni S. A Pooled Analysis of 2618 Patients Treated With Trastuzumab Beyond Progression for Advanced Breast Cancer. Clinical breast cancer. 2013;13(2):81-7.
1260. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Lang I, Tomasello G, et al. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(26):3030-8.
1261. 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.
1262. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(6):743-54.
1263. 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.
1264. 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.
1265. 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.
1266. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Dieras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. The lancet oncology. 2013;14(1):64-71.
1267. 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.
1268. 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.

1269. 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.
1270. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(8):741-8.
1271. 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.
1272. 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.
1273. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2020;382(7):610-21.
1274. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2022;386(12):1143-54.
1275. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2020;382(7):597-609.
1276. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(2):134-41.
1277. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2016;316(4):401-9.
1278. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(8):1049-60.
1279. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(8):1040-8.

1280. 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.
1281. 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.
1282. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2021;22(4):499-511.
1283. Kwa MJ, Adams S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): Where to go from here. Cancer. 2018;124(10):2086-103.
1284. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). 2019;37(15_suppl):1003-.
1285. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(8):994-1004.
1286. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817-28.
1287. Rugo HS, Cortes J, Cescon DW, et al. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. ESMO Congress 2021. Abstract LBA16. Presented September 19, 2021. 2021.
1288. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22(2):268-79.
1289. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. The New England journal of medicine. 2017;377(6):523-33.
1290. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019.
1291. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. The New England journal of medicine. 2018;379(8):753-63.

1292. Vidula N, Yau C, Rugo HS. Trop2 gene expression (Trop2e) in primary breast cancer (BC): Correlations with clinical and tumor characteristics. 2017;35(15_suppl):1075-.
1293. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2021;384(16):1529-41.
1294. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;2:CD003474.
1295. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2017;317(1):48-58.
1296. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. The lancet oncology. 2013;14(7):663-70.
1297. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2017;3(7):906-12.
1298. Mjelstad A, Zakariasson G, Valachis A. Optimizing antiresorptive treatment in patients with bone metastases: time to initiation, switching strategies, and treatment duration. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2019.
1299. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guanabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone. 2017;105:11-7.
1300. AlSendi M, O'Reilly D, Zeidan YH, Kelly CM. Oligometastatic breast cancer: Are we there yet? International journal of cancer Journal international du cancer. 2021;149(8):1520-8.
1301. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2018;96:17-24.
1302. 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.
1303. 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.
1304. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;83(3):878-86.
1305. Scorsetti M, Franceschini D, De Rose F, Comito T, Villa E, Iftode C, et al. Stereotactic body radiation therapy: A promising chance for oligometastatic breast cancer. Breast. 2016;26:11-7.
1306. David S, Tan J, Savas P, Bressel M, Kelly D, Foroudi F, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: A prospective clinical trial. Breast. 2020;49:55-62.

1307. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2019;131:45-51.
1308. Trovo M, Furlan C, Polesel J, Fiorica F, Arcangeli S, Giaj-Levra N, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018;126(1):177-80.
1309. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(25):2830-8.
1310. 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.
1311. 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.
1312. 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.
1313. 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.
1314. 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.
1315. 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.
1316. 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.
1317. 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.
1318. Li MP, Kelly D, Tan J, Siva S, Kron T, David S. Single-fraction stereotactic ablative body radiotherapy for sternal metastases in oligometastatic breast cancer: Technique and single institution experience. Journal of medical imaging and radiation oncology. 2020;64(4):580-5.

1319. NIH. Trial of Superiority of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Breast Cancer (STEREO-SEIN): U.S. National Library of Medicine (NIH); 2014. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100.
1320. NIH. Testing Whether Treating Breast Cancer Metastases With Surgery or High-Dose Radiation Improves Survival: U.S. National Library of Medicine (NIH); 2015. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364557.
1321. NIH. Metastases-directed Radiotherapy in Addition to Standard Systemic Therapy in Patients With Oligometastatic Breast Cancer (OLIGOMA): U.S. National Library of Medicine (NIH); 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04495309.
1322. 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.
1323. 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.
1324. 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.
1325. 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.
1326. 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.
1327. 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.
1328. Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. Cancer. 2004;100(8):1705-11.
1329. 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.
1330. 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.
1331. Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, et al. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24 Suppl 8:viii75-viii82.
1332. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Breast cancer research : BCR. 2016;18(1):15.
1333. Chamseddine RS, Wang C, Yin K, Wang J, Singh P, Zhou J, et al. Penetrance of male breast cancer susceptibility genes: a systematic review. Breast cancer research and treatment. 2022;191(1):31-8.
1334. Elimimian EB, Elson L, Li H, Liang H, Bilani N, Zabor EC, et al. Male Breast Cancer: A Comparative Analysis from the National Cancer Database. The world journal of men's health. 2021;39(3):506-15.

1335. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(2):405-17.
1336. Konduri S, Singh M, Bobustuc G, Rovin R, Kassam A. Epidemiology of male breast cancer. Breast. 2020;54:8-14.
1337. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2019;173(1):37-48.
1338. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(16):1849-63.
1339. Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, Xie H, Durani U, Duma N, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. Cancer. 2020;126(1):26-36.
1340. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(6):1178-84.
1341. 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.
1342. 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.
1343. 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.
1344. 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.
1345. 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.
1346. 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.
1347. 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.

1348. 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.
1349. 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.
1350. 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.
1351. 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.
1352. 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.
1353. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalan J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(9):Cd004923.
1354. Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnouh B, Murad MH, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Journal of general internal medicine. 2014;29(1):204-13.
1355. 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.
1356. 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.
1357. 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.
1358. 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.
1359. 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.
1360. 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.
1361. 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.

1362. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(4):CD001500.
1363. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. Maturitas. 1981;3(3-4):321-7.
1364. 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.
1365. Sánchez-Rovira P HA, Gil-Gil M, Antolín-Novoa S, García-Estévez L, Bermejo de las Heras B, Presa-Lorite J, Sánchez-Vigil de la Villa I, Suárez-Almarza J, Nieto-Magro C., editor 0.005% estriol vaginal gel in hormone receptor-positive postmenopausal women with early stage breast cancer in treatment with aromatase inhibitors (AIs) in the adjuvant setting. A phase II prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study - "the Blissafe study". San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA):.
1366. 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.
1367. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 2002;99(4):556-62.
1368. 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.
1369. Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. Maturitas. 1991;14(1):23-31.
1370. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas. 1996;23(3):259-63.
1371. 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.
1372. 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.
1373. Socialdepartementet. En nationell cancerstrategi för framtiden, SOU 2009:11. Stockholm: Fritzes offentliga publikationer; 2009.
1374. 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.
1375. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate 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.
1376. 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.

1377. 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.
1378. Prochazka M, Granath F, Ekbom 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.
1379. 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.
1380. 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.
1381. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005:102.
1382. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
1383. 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.
1384. 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.
1385. 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.
1386. 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.
1387. 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.
1388. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:Cd006145.
1389. 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.
1390. 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.
1391. 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.

1392. 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.
1393. 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.
1394. 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.
1395. Loblaw DA, Mitera G, Ford M, Laperriere NJ. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;84(2):312-7.
1396. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2012;24(2):112-24.
1397. Cai B, Nickman NA, Gaffney DK. The role of palliative external beam radiation therapy in boney metastases pain management. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy. 2013;27(1):28-34.
1398. 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.
1399. 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.
1400. 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.
1401. 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.
1402. 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.
1403. 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.
1404. 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.
1405. 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.
1406. 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.
1407. 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.
1408. 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.
1409. Koinberg I, Langius-Eklof 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.
1410. 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.
1411. 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.
1412. 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.
1413. Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. British journal of cancer. 1986;54(3):483-92.
1414. Grunfeld E. Optimizing follow-up after breast cancer treatment. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2009;21(1):92-6.
1415. 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.
1416. 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.
1417. 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.
1418. Hadji P. Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. Critical reviews in oncology/hematology. 2010;73(2):156-66.
1419. 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.
1420. 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.

1421. 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.
1422. 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.
1423. 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.
1424. 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.
1425. 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.
1426. 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.
1427. 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.
1428. 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 30

Vårdprogramgruppen

30.1 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. För den ytterligare förankringen, var god se SweBCG (https://www.swebcg.se/) och dess medlemmar, därigenom har också patientföreträdare deltagit.

30.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande
Jonas Bergh, professor i onkologi, Karolinska Institutet, överläkare Bröstcentrum, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Regionala representanter
Norr
Anne Andersson, medicine doktor, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Stockholm Gotland
Theodoros Foukakis, docent, överläkare, Bröstcentrum, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset och Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, Solna

Syd
Niklas Loman, docent, överläkare, Verksamhetsområde Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik; Skånes Universitetssjukhus, Lund

Sydöst
Eva Vikhe Patil, överläkare, Bröstkirurgi, Universitetssjukhuset i Linköping, Linköping

Uppsala Örebro
Antonios Valachis, docent, överläkare, Onkologiska Kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Väst
Dan Lundstedt, medicine doktor, överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Bröstcancerförbundet
Susanne Dieroffhay, Patientrepresentant

Regimbiblioteks representant
Anna-Karin Tzikas, överläkare, Onkologiska kliniken, Uddevalla sjukhus, Uddevalla

Övriga representanter – kapitelförfattare

Anne Andersson, överläkare, Cancercentrum, onkologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Malin Backman, medicine doktor, Institutionen för neurolobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Solna

Jenny Bergqvist, medicine doktor, överläkare, Bröstcentrum Capio S:t Görans Sjukhus, Stockholm

Yvonne Brandberg, professor, psykolog, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, Solna

Hans Ehrencrona, docent, överläkare, VO Klinisk genetik och patologi, Labmedicin, Region Skåne

Irma Fredriksson, medicine doktor, överläkare, Bröstcentrum Kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset samt Institutionen för Molekylär medicin och Kirurgi, Karolinska Institutet, Solna

Johan Hartman docent, specialist klinisk patologi, Avdelningen för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet, Solna

Malin Laurell Lövefors, funktionsenhetschef, Mammografiavdelningen FO Thoraxradiologi/Bröst, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Barbro Linderholm, docent, överläkare, Onkologiska Kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Maria Mani, docent, överläkare, VO Käk- och Plastikkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Greger Nilsson, medicine doktor, överläkare, Onkologiska enheten, Visby Lasarett samt Onkologiska kliniken Gävle sjukhus, Visby/Gävle

Helena Olofsson, medicine doktor/PhD, överläkare, sektionschef klinisk patologi, Linjeansvarig och överläkare i bröstpatologi, Klinisk Patologi, Akademiska laboratoriet, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Fredrik Strand, medicine doktor, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, Mammografiavdelningen, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Charlotta Wadsten, medicine doktor, överläkare, Kirurgkliniken, Sundsvalls Sjukhus, Sundsvall

Yvonne Wengström, professor, legitimerad onkologisjuksköterska, Institutionen för neurobiologi, Vårdvetenskap och Samhälle för Omvårdnad, Karolinska Institutet, Solna

Fredrik Wärnberg, professor, Kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Sophia Zackrisson, överläkare, docent, universitetslektor i diagnostisk radiologi, VO Bild- och funktion, Skånes Universitetssjukhus Malmö samt Institutionen för translationell medicin, Lunds Universitet, Malmö/Lund

30.3 Jäv och andra bindningar

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland.

30.4 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Jonas Bergh till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Örebro
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Västra Götaland
- Region Sydöst
- RAG Region Stockholm
- Bröstcancerförbundet
- NPO kirurgi och plastkkirurgi
- NAG ärftlig bröstcancer
- Patient och närstående rådet, RCC Väst
- Patient och närstående rådet, RCC Syd
- Sydsvenska bröstcancergruppen
- Svensk sjuksköterskeförening
- Fysioterapeuterna
- Svenska arbetsterapeuter
- Processledare cancerrehabilitering RCC norr
- Mammografisektionen Östersund
- Svensk kuratorförening
- Specialisttandvård VG
- SKR kvinnofridssatsning
- Rekonstruktiv kirurgi
- NAC Cancerläkemedel
- TLV
- Dietister inom onkologi
- Svensk förening för allmänmedicin (Sfam)
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
- Läkemedelsrådet i Region Skåne
- SWEDPOS

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi

2020-05-06 Version 1.

2020-06-01 Version 2.

2021-10-27 Version 3.

2022-02-17 Version 4.

Förord

Detta är en uppdaterad version av KVAST-dokumentet från år 2020 och är bilaga till nationella vårdprogrammet för bröstcancer. Sedan senaste version år 2020 finns framförallt uppdateringar angående Ki67-bedömning och förtydligande angående utförande av HER2-analys. Dessutom finns ett nytt avsnitt med kvalitetsindikatorer.

Utskärningsanvisningar

Preparat med cancer (invasiv och/eller in situ)

Mastektomi och bröstbevarande kirurgi (partiell mastektomi, ”sektor”)

Preparatets vikt och mått i tre dimensioner noteras. Eventuell hud och suturmarkeringar anges.

Preparatröntgen bör utföras på alla partiella mastektomipreparat och kan med fördel utföras även på mastektomipreparat med multipla tumörer, mikrokalk eller icke-palpabla förändringar. 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 av central betydelse 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 makroskopiskt. Ett annat alternativ är radioaktiva korn.

Vid neoadjuvant behandling ska tumören alltid markeras preoperativt (innan start av neoadjuvant behandling) för att kunna identifiera tumören i operationspreparatet vid komplett respons.

Största möjliga uppmätta tumörstorlek noteras (av 3 dimensioner) och avstånd till dorsal resektionsyta, ventral och sidoresektionsyta antecknas.

När tumör ses makroskopiskt tydlig och välavgränsad kan hela tumörområdet bäddas i standardklossar. Standardklossar har fördelen att vara lättillgängliga för kompletterande immunhistokemisk undersökning. Vid stora, diffust utbredda, eller svåravgränsade tumörer, är storsnitt till god hjälp. Storsnitt täcker stora ytor med bibehållna relationer mellan olika strukturer och resektionsytor. Storsnitt är till hjälp vid oklart tumörfynd efter neoadjuvant behandling, 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 makroskopiskt synlig tumör är det nödvändigt att bädda mer vävnad, ibland hela preparatet. 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 kan tumörområdet kartläggas genom att delas i flera små kassetter med motsvarande kanter märkta för orientering. 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 tumörengagerade 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 tumörsnittet. Ange om dorsal fascia är fri och rörlig.

Preliminär radikalitetsbedömning kan göras på preparatröntgen och makroskopiskt men vid definitiv radikalitetsbedömning är de histologiska marginalerna avgörande.

Tumörvävnad till tumörbiobank 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 tidskrävande och undersökningens omfattning bör göras i överenskommelse med det lokala multidisciplinära teamet.

Immunhistokemi på fryssnitt kan användas efter lokala rutiner. Handläggning av efterföljande formalinfixerat och paraffinbäddat material beror på fynden vid fryssnittningen:

- Vid negativt fryssnitt och vid fynd av metastas ≤ 2 mm snittas paraffinsnitt i 3 nivåer med 200 µm emellan.
- Vid fryssnittfynd av metastas > 2 mm är ett paraffinsnitt tillräckligt.

Immunhistokemisk undersökning med cytokeratin bör utföras på negativa sentinel nodes vid diffus (lobulär) tumörväxt och efter neoadjuvant (preoperativ) behandling, i överenskommelse med det lokala multidisciplinära teamet.

Axillpreparat

Stora lymfkörtlar delas i längdaxeln och båda halvorna bäddas med en lymfkörtel per kassett. Större lymfkörtlar fördelas i flera kassetter. Lymfkörtlar < 4 mm kan bäddas odelade och flera tillsammans i en kassett. Varje paraffinblock undersöks med ett haematoxylin-eosin färgat (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. Vid misstanke på kvarvarande metastas (t ex fibros) efter neoadjuvant behandling rekommenderas immunhistokemisk undersökning med pan-cytokeratiner.

Preparat utan påvisad cancer

Riskreducerande/profylaktisk mastektomi: Noggrann makroskopisk undersökning och om makroskopisk undersökning är normal undersöks 1 vävnadsbit per kvadrant och mamillbas mikroskopiskt. Korrelation med preoperativ bilddiagnostik bör ske vid den patologiska bedömningen.

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-klassificering 5:e upplagan [1]. Immunhistokemisk undersökning används som komplement till den morfologiska undersökningen för att bedöma till exempel tumörtyp, atypi och invasivitet.

Gradering av in situ cancer och subtypning

För bedömning av premaligna förändringar hänvisas till WHO-klassificering 5:e upplagan [1].

Gradering av invasiv bröstcancer

Morfologisk gradering av tumörgrad sker enligt Nottingham Histologic Grade (NHG). Gradering kan utföras i mikroskop eller digitalt.

Reproducerbarheten av låg (NHG 1) versus hög (NHG 3) tumörgrad är förhållandevis god under förutsättning att graderingen utförs noggrant och i enlighet med de riktlinjer som publicerats [1,

2]. Tumörgraden ska väga tyngre än Ki67-index vid indelning i prognostiska undergrupper (luminal A-lik versus luminal B-lik) [3].

En metodologisk svårighet är att över 50% av samtliga invasiva tumörer hamnar inom intermediärgruppen (NHG2) vilken inte är en tumörbiologisk entitet och dessutom saknar kliniskt värde [4-6]. Det är av stor vikt för behandlande kliniker att kunna dela in ER+, HER2- bröstcancer i hög- resp låg risk, vilket normalt görs genom att väga samman tumörgrad, Ki67 och tumörstadium.

Alla typer av invasiv bröstcancer kan och bör graderas vilket även innefattar preoperativa biopsier för ställningstagande till preoperativ (neoadjuvant) behandling. Graderingen av preoperativa biopsier är preliminär och kan komma att ändras vid bedömning på operationspreparatet. Mikroinvasiv bröstcancer graderas ej. En specifik grad (NHG1, 2 eller 3) bör anges och inte ett intervall (t ex NHG 1-2). I svårbedömda fall, vid mycket små tumörer och vid biopsier kan prefixet ”närmast” anges.

Separata tumörhärdar med olika morfologi graderas separat, detsamma gäller när två morfologiskt helt skilda tumörtyper förekommer inom samma tumör (invasivt blandat carcinom). 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. Dessutom minskar antalet mitoser med ökad tid till fixering [7]. Det är därför viktigt att ha en klar gräns för när man avstår från gradering. Bra kvalitet på rutinfärgning med HE är en förutsättning för diagnostik och histologisk gradering inom bröstpatologi, varför det rekommenderas att avdelningar deltar i externa kvalitetssäkringsprogram.

Körtelgrad

Granska samtliga tumörglas i låg förstoring för att bedöma andelen öppna, tubulära invasiva strukturer, med polariserade epitelceller, i procent av hela den invasiva cancerns epitelkomponent. In situ komponenter skall således exkluderas. Kribriforma invasiva strukturer jämställs med tubulära komponenter. Detsamma gäller invasiva papillära formationer, men dessa är extremt ovanliga.

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, kromatinmönster 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 övriga 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 (<1,5 ggr storleken av cellkärnor i det normala gångepitelet)
2	Måttligt förstorade cellkärnor. Måttlig intercellulär variabilitet. Ofta vesikulära cellkärnor med synlig, solitär nukleol. Måttlig avvikelse från det normala gångepitelet (1,5-2 ggr storleken av cellkärnor i 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 (>2 ggr storleken av cellkärnor i det normala gångepitelet).

Mitosgrad

Identifiera och räkna mitoser inom en yta motsvarande x40 objektiv (s.k. ”high power fields”) inom det mest proliferativa området, så kallad “hot spot”. De mest proliferativa områdena är oftast belägna i cancerns periferi. Vid lobulär cancer är dock mitoserna i regel lika frekventa centralt som perifert.

Ytterligare och likartade områden för mitosräkning väljs ut slumpmässigt i närliggande fält. Räkna antalet entydiga mitoser i totalt 10 synfält där summan blir underlag för poängtilldelningen efter att synfältsdiametern fastställts och korrigering av brytpunkterna för mitosräkningen gjorts enligt diagramet på sid 6 i WHO-klassificering 5:e upplagan [1]. Detta gäller även för digital räkning av mitoser.

Om mitos-summan hamnar nära någon brytpunkt – framför allt när den totala graden kan ändras – kontrollräkna i ytterligare några “hot spots”.

Rapportering av graderingen

De tre parametrarna summeras och resulterar i en malignitetsgrad, som benämns Nottingham Histologic Grade (NHG).

Totalpoäng = körtelpoäng + kärnpoäng + 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. Invasiv lobulär cancer med kärngrad 3 kallas pleomorf lobulär cancer.

Stadieindelning

Tumörstadieindelning baseras på pTNM-klassificering [8, 9].

Stadieindelande tumörstorlek är en tumörs största mått i mm, (vid osäkerhet avrunda till närmaste tröskelvärde). Vid multipla tumörer gäller måttet av största enskilda tumörhärd, se nedan. Entydig definition av multifokalitet försvåras av att bröstcancer inte sällan utbreder sig diskontinuerligt i små och stora förband. Detta diskuteras i AJCC, 8:e utgåvan och här föreslås att multipla tumörer föreligger om de är ”makroskopiskt urskiljbara med kliniska och patologiska metoder” [9]. 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 stadieindelande största härden minskar.

Axillära lymfkörtelmetastaser (ej neoadjuvant behandlade)

ITC:	≤ 0,2 mm och < 200 celler
Mikrometastas:	> 0,2 mm eller > 200 celler
Makrometastas:	> 2,0 mm

För att patient ska kategoriseras som makrometastas-positiv ska åtminstone en lymfkörtel innehålla en tumörhärd som är > 2,0 mm (makrometastas). För att medräknas i körtelstatus måste ytterligare lymfkörtlar innehålla tumörhärdar som är > 0,2 mm (åtminstone mikrometastas).

Lymfkörtlar som bara innehåller tumörhärdar ≤ 0,2 mm (ITC) räknas inte som positiva lymfkörtlar i N-klassifikationen, men ska registreras som innehållande ITC.

Cancerhärdar som ligger fritt i den axillära fettvävnaden utan histologisk påvisbar rest av lymfkörtel klassas som regional lymfkörtelmetastas (≥N1) när det finns cancer i bröstet.

Huvudmålet med undersökning av lymfkörtlar är att påvisa alla metastaser. 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 härdar får inte adderas. Om metastasen har inducerat desmoplastisk stromareaktion inkluderas det fibrotiska området i metastasmåttet.

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. Dock kan även sådan tumörförekomst kategoriseras som mikrometastas om man i ett enda snitt kan påvisa mer än totalt 200 tumörceller. 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 stadieindelas. För detaljerad beskrivning se AJCC, 8:e utgåvan [9].

Efter neoadjuvant behandling är det omöjligt att säkert avgöra om enstaka tumörceller i lymfkörtel utgör äkta ITC eller kvarvarande rest efter given onkologisk behandling. Därför bör varken begreppet ITC, mikro- eller makrometastas användas efter neoadjuvant behandling. Förekomst av metastas anges istället som kvarvarande metastas respektive metastasrest efter neoadjuvant behandling med morfologisk beskrivning och måttangivelser.

Biomarköranalyser – grundpanel för alla invasiva tumörer

Sammanfattning

Biomarkörer analyseras på tumörvävnad med kontrollerad och om möjligt dokumenterad fixeringstid på 24–72 timmar. Kall ischemitid (tid från operation till formalin) dokumenteras om möjligt, och bör understiga en timme för att få optimala biomarköranalyser [10]. Samtliga biomarkörer kan uppvisa intratumoral heterogenitet, men den är mest påtaglig för Ki67 och PR [1]. Detta innebär att ju mindre ytenhet av tumören som analyseras, desto större risk för att det sanna biomarköruttrycket ej uppmärksammas.

Utifrån ovanstående bör därmed primär bröstcancer analyseras avseende östrogen (ER)- och progesteronreceptorer (PR), proliferationsmarkör Ki67 och HER2-status på operationspreparatet [11]. På preoperativa biopsier analyseras dessa markörer enligt lokala rutiner och huvudsakligen som vägledning inför neoadjuvant behandling. Eftersom uttrycket av biomarkörer kan ändras i lokal- eller fjärr-recidiv bör alltid biomarkörerna analyseras på nytt [12]. I första hand sker biomarköranalys på operations- eller biopsimaterial, i andra hand på cytologiskt material.

Vävnad där analys av kontroller inte utfaller korrekt, trots upprepning, 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 en timme eller urkalkning i stark syra (exempelvis saltsyra).

Analyserna ska vara kvalitetssäkrade (intern kvalitetssäkring, extern kvalitetssäkring exempelvis NordiQC eller UK NEQAS och populationsnivå genom Equalis). Analysmetod (inkluderande instrument, antikroppar, mm) ska dokumenteras vid laboratoriet, för att kunna utlämnas vid förfrågan. Kontroller, såväl negativa som olika positiva, ska finnas med på glaset.

Om analysmetoden (instrument, protokoll, reagenser) eller preparathantering (fixering, dehydrering, bäddning) ändras, ska validering utföras (6-8).

Enligt nationella vårdprogrammet för bröstcancer har subtypsindelningen av bröstcancer ändrats för att efterlikna genexpressionsbaserad (PAM50) subtypsindelning. Denna indelning har stort prognostiskt värde men utesluter på intet sätt vanlig morfologisk klassificering. Det ska också poängteras att denna indelning är ett surrogat för äkta genexpressionsbaserad indelning som nu rekommenderas för vissa patientgrupper [13]. Indelning sker med hjälp av en kombination av morfologisk klassificering och immunhistokemi. ER+/HER2- bröstcancer indelas i luminal A eller B. I denna indelning tas hänsyn till både ER, PR och NHG där den senare spelar en avgörande roll. För detaljerad beskrivning hänvisas till Nationella vårdprogrammet bröstcancer, kap 9; "kategorisering av tumören" [13].

Östrogen- och progesteronreceptorstatus – immunhistokemisk metod

Målet för östrogenreceptorbestämning (ER) är att förutsäga kliniskt svar på endokrin terapi [14] och målet för progesteronreceptoranalys (PR) är prognostisk [14]. Bägge har dock betydelse för subtypsindelning enl ovan [13].

Om normal bröstvävnad finns med i snittet så fungerar denna som intern kontroll för immunhistokemin. Normala körtelceller uppvisar varierande (ingen till stark) kärninfärgning utmed gångens cirkumferens.

Extern kontroll ska användas i form av extra snitt på glaset av till exempel normal vävnad eller cellinjer (eller vävnad) med varierande receptoruttryck.

Endast invasiva tumörstrukturer avläses och ska vid tveksamhet avseende invasiv eller in situ-komponent i rutinfärgning kompletteras med immunhistokemisk färgning för myoepitel. All invasiv tumör på glaset ska granskas eftersom uttryck kan vara heterogent, i synnerhet avseende PR.

Analys av ER utförs på DCIS-lesioner vid kliniskt önskemål.

Brunfärgade cellkärnor bedöms som positiva oavsett färgintensitet.

Rapportering
Resultatet anges som helt negativt eller med uppskattad andel positiva tumörceller i den invasiva komponenten i hela snittet (kontinuerligt medelvärde 0-100 %). Detta är också det format som används i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer. I samråd med SweBCG och nationella vårdprogramgruppen ska positivitet anges enligt följande:

Positiv ER-status $\geq$ 10%

Positiv PR-status $\geq$ 10%

Proliferationsmarkör Ki67 – immunhistokemisk metod

Andel Ki67-positiva invasiva tumörceller (Ki67 index) korrelerar till prognos och har ett visst behandlingsprediktivt värde för ER-positiv bröstcancer [15-18]. Bedömningen, vilken rapporteras som procentandel positiva tumörceller, utförs på invasiva cancerceller över hela tumörytan. Tidigare KVAST-riktlinjer har förordat räkning inom hot spot. I enlighet med internationella riktlinjer rekommenderar nu KVAST-gruppen att övergå till räkning av andel Ki67-positiva cellkärnor i hela infärgade tumörytan (sk weighted global score) [19]. Den huvudsakliga anledningen är ett stort behov av att förbättra reproducerbarheten och minska variabiliteten av Ki67.

Räkning kan ske manuellt med ”visual scoring method” enligt publicerade riktlinjer (se appendix Ki67 till KVAST-dokument, ”International Ki67 in breast cancer working group”). Samtliga invasiva cancrar indelas enligt denna metod i fyra olika områden baserat på ytandel respektive nivå av Ki67-uttrycksnivå; områden med negativ, låg, intermediär och hög nivå av Ki67, liksom deras procentuella andel av tumörytan. En nedladdningsbar app (se appendix) är användbar för att på ett enkelt sätt beräkna weighted global score. Öppningar för digitala metoder nämns i detta sammanhang, och en validerad och i första hand CE-godkänd digital bildanalys är att föredra. Ett antal kommersiella system finns tillgängliga.

Exempel på Ki67-positiva celler beskrivs närmare i appendix. Resultatet anges som ett medelvärde av Ki67 (kontinuerligt värde 0–100 %). Det formatet kommer att användas i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer. I enlighet med nya riktlinjer från ”International Ki67 working group” bör patologer använda två fasta brytpunkter renderande följande tre grupper; Ki67-låg <6 %, Ki67-intermediär 6-29 % och Ki67-hög > 29 %. Gruppindelningen baseras utifrån den av International Ki67 in breast cancer working group utförda studien, vilken påvisade bristande tillförlitlighet i Ki67-analysen inom området 5-30 % mellan olika bedömare. I området < 5 % och området > 30 % var däremot samstämmigheten mellan olika bedömare närmast total. Dessa nya riktlinjer och brytpunkter ersätter tidigare lab-specifika brytpunkter och förordas av både SweBCG och KVAST-gruppen och börjar gälla från och med 1 mars 2022 eller i samråd med lokala bröstteamet. Under en övergångsperiod bör man ange vilken analysmetod som använts, hot-spot eller medelvärde.

HER2 status – analysmetoder

Kontroller och validering
HER2 är en prognostisk och prediktiv biomarkör som identifierar patienter som har nytta av HER2-riktad behandling [20-23]. Rutinmässigt analyseras HER2 med immunhistokemi och kompletteras med in situ hybridisering (ISH) vid tvetydiga utfall (HER2 2+). Aktuella studier visar att även sekvenseringsbaserad analys (DNA- och RNA-sekvensering) kan utgöra en

tillförlitlig metod för att bedöma HER2-status [24-26], men kräver intern validering om egna laboratoriespecifika test används (se tilläggsanalyser).

Vid immunhistokemisk färgning används extern kontroll. Här används bröstcancervävnad alternativt cellinjer med varierande uttryck av HER2-protein (0 till 3+). Normal bröstvävnad i snittet fungerar som intern kontroll. I normal bröstvävnad skall ses en svag, inkomplett infärgning i utförsgångar. För ISH utgör normal bröstvävnad eller exempelvis stroma i provet en intern kontroll. Som extern kontroll kan vävnad med olika antal HER2-kopior användas (icke amplifierad, tvetydig, amplifierad).

Om resultatet i kontrollerna inte utfaller som väntat måste analysen göras om. Om cytoplasmatisk färgning döljer membranfärgningen måste testet göras om och/eller ISH utföras.

Avläsning
Immunhistokemiskt uttryck för HER2 ska avläsas i cellmembranet på den invasiva komponenten, gärna tillsammans med tillhörande rutinfärgat glas.

IHC-avläsning
HER2 IHC avläses med 10x objektivet.

All tumörvävnad i snittet granskas och andel tumör med signifikant membraninfärgning (styrka och utbredning), uppskattas enligt nedan.

0: Ingen infärgning eller inkomplett membranfärgning som är svag/knappt synlig i ≤10 %

1+: Inkomplett membranfärgning som är svag/knappt synlig i >10 %

2+: Komplett svag/måttlig membranfärgning i >10 %. U-format basolateral kraftig positiv membranfärgning där den luminala delen av membranen är negativ (mindre vanligt, kan ses vid mikropapillär differentiering) [27] och skall betraktas som 2+). Komplett kraftig membranfärgning i ≤10 %.

IHC 2+ fall verifieras upparbetas med ISH.

3+: Komplett, kraftig membranfärgning i >10 %. Dessa fall kan konfirmeras med ISH om lokala rutiner kräver detta, men är ej nödvändigt enligt senaste internationella guidelines som betraktar dessa fall som HER2-positiva [28].

ISH-avläsning
Analys av ISH sker enligt algoritm som finns beskriven i detalj i internationella guidelines samt enligt tillverkarens rekommendationer [1, 29]. Om tumören är heterogen ska signalerna räknas i den del av tumören som har det högsta proteinuttrycket enligt immunhistokemisk infärgning. Som intern kontroll används stromala celler. Om inte majoriteten av dessa uppvisar 1-2 signaler i tumörcellskärnorna av vardera kromosom 17 (CEP17) och HER2 bör man överväga att göra om analysen. Likaledes bör analysen göras om ifall rikligt med cytoplasmatiska eller extracellulära signaler ses. Minst 20 icke överlappande cellkärnor ska räknas. I de fall där resultatet hamnar nära gränsvärden eller tumören uppvisar stor heterogenitet räknas minst ytterligare ett område om 20 cellkärnor. Både medelantalet HER2-kopior per cellkärna samt kvoten mellan antalet HER2-kopior och CEP17 ska räknas. HER2-signaler som ligger närmare varandra än diametern på en svart (HER2) signal räknas som enbart en signal (”dubblettsignal”).

Det är de celler som är representativa för cellpopulationen med högst medelantal HER2-signaler som ska räknas. Dessa celler behöver alltså inte ligga intill varandra och celler med bara enstaka signaler bör inte tas med i räkningen om det i samma område finns celler med många signaler. E

Målet är att identifiera om det föreligger en HER2-amplifierad population som utgör minst 10% av tumören och innebär inte att man ska leta igenom tumörmaterialet för att lokalisera enstaka celler med ökat kopieantal. Vanligen räcker det med ca 2-3 synfält (x40) för att hitta tillräckligt många celler som är både bedömbara och representativa. Om heterogenitet föreligger gäller som för IHC3+ att om den amplifierade klonen utgör > 10 % av hela snittet bedöms tumören som positiv. Vid heterogenitet bör uppskattad %-andel amplifierade tumörceller anges i svaret.

Om resultatet ligger nära gränsvärdet eller om det är svårt att hitta bedömbara celler kan dock flera områden behöva undersökas och dessa fall bör bedömas av ytterligare en patolog eller skickas för extern konsultation.

Rapportering HER2-status

Positivt HER2 status:

- IHC färgning 3+
- IHC 2+ med ISH kvot ≥ 2 **och** samtidigt kopior ≥ 4
- IHC 2+ med ISH kvot < 2 och HER2 kopior ≥ 6

Negativt HER2 status:

Samtliga fall som inte är positiva

I svaret rapporteras IHC utfall (0, 1+, 2+, 3+) och om ISH utförts rapporteras även HER2-kvot och antal HER2-kopior per cell.

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”.

Biomarköranalyser – tilläggsanalyser

Tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL)

Utvärdering av stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL) har prognostisk betydelse framförallt för bröstcancerpatienter med trippelnegativa tumörer [1, 30] men även HER2-positiv cancer. Hög andel sTILs är kopplat till ett bättre kliniskt utfall och ett bättre svar på neoadjuvant behandling i trippelnegativa men även HER2 positiva bröstcancrar. Kvantifiering av sTILs utförs på HE snitt enligt internationella riktlinjerna [31]. sTILs utvärderas i stromat av hela tumörområdet med en visuell uppskattning. Resultatet presenteras som en procentuell andel, avrundas till närmaste hela 10-tal. Analysen utförs manuellt men mycket snart förväntas digital bildanalys finnas tillgängliga. KVAST rekommenderar att utvärdering av sTILs utförs på samtliga trippelnegativa bröstcancrar innan behandling enligt lokala rutiner och i samråd med kliniker. Det gäller preoperativa biopsier såväl som exciderade tumörer. Framöver kan analysen även komma att utföras vid HER2-positiv cancer.

Histopatologisk utvärdering av preoperativt (neoadjuvant) behandlingssvar

Mängden av kvarvarande cancer efter neoadjuvant behandling har prognostisk betydelse. Från operationsmaterialet bör rikligt med material från tumörbädden undersökas mikroskopiskt. Kvarvarande tumör ska graderas och mätas enligt riktlinjer från AJCC/TNM. Om all invasiv tumör är bortbehandlad i bröst såväl som i axillära lymfkörtlar benämns detta patologisk komplett respons (pCR) [32]. Partiell patologisk respons är tyvärr ett trubbigt begrepp som innefattar allt från nästan komplett respons till knappt någon respons. Därför krävs mer exakta bedömningssystem. Residual cancer burden (RCB) är den mest väletablerade metoden för att mäta kvarvarande tumör och rekommenderas av WHO (5:e upplagan, sid 92) [1]. Den baseras på största storleken på tumörbädden, ytandel kvarvarande invasiv cancer och/eller DCIS, antal positiva lymfkörtlar och storlek på den största metastasen [33, 34]. Här anges största sammanhängande metastasdiameter. Tumörbädden avser det område inom vilket det finns kvarvarande cancer (in situ eller invasiv) och anges med största mått i två dimensioner. Variablerna matas in på MD Anderson Cancer Center hemsida och patienten blir indelad i en av fyra riskgrupper: RCB-0 till RCB-III. För detaljerad beskrivning av analysen och inrapportering i analysverktyget hänvisas till hemsidan vid MD Anderson Cancer Center [35]. Utvärdering med RCB ska utföras vid önskemål från kliniker.

PD-L1 analys

Immunhistokemisk färgning och analys av PD-L1 rekommenderas (i vissa fall) för ställningstagande till behandling med anti-PD-L1, s.k. checkpoint-hämmare vid trippelnegativ bröstcancer [36]. Det är viktigt att poängtera att olika checkpoint-hämmare har egna, specifika validerade analyspaneler vilka inkluderar antikropp, reagens, plattform och avläsningsalgoritm. Beställning, utförande och besvarande av analyser måste därför vara tydligt inriktade och beskrivna för varje frågeställning. I nuläget finns två godkända analysmetoder för bröstcancer; PD-L1 SP-142 assay behandlingsprediktiv för atezolizumab samt 22C3 assay behandlingsprediktiv för pembrolizumab. För bedömning krävs utbildning. Vg se detaljerad beskrivning av respektive analys på tillverkarens hemsida. Analysen utförs på begäran från kliniker.

Genexpressionsprofilering

Morfologisk subtypning av den invasiva tumören är av begränsat kliniskt värde. Som komplement kan genexpressionsprofilering (GEP) utföras vilket möjliggör både biologisk och klinisk relevant subtypning. I enlighet med nationella vårdprogrammet för bröstcancer utförs GEP på ER+ HER2- postmenopausal bröstcancer där det föreligger svårigheter att bedöma patientens risk för recidiv med rutinmetoder (huvudsakligen NHG2 och Ki67-intermediär) [37]. Det finns ett flertal kommersiella metoder som ger prognostisk och i vissa fall behandlingsprediktiv information [38-40]. Till detta tillkommer forskningsprojekt som förhoppningsvis kommer kunna appliceras i rutindiagnostiken framöver [41]. I nuläget rekommenderar TLV och MTP-rådet att samtliga regioner använder antingen Prosigna eller OncotypeDx för klinisk rutindiagnostik. Vid Prosigna-analys bör mikrometastaser räknas som N1 för att inte underskatta patientens risk vid bedömningen. GEP utförs efter beställning från kliniker.

Bildanalys

Manuell mikroskopisk räkning av immunhistokemiskt färgade vävnadssnitt för biomarköranalys är tidskrävande och brister i reproducerbarhet. Idag finns flera validerade program för bildanalys av biomarkörer från digitaliserade vävnadsbilder [42]. Digital bildanalys bör ingå som en del i det digitala arbetsflödet för bröstdiagnostik, i synnerhet för biomarköranalys. Digital patologi möjliggör också utveckling av mer avancerade bildanalytiska system baserat på AI [43, 44]. Sådana tekniker kan snart komma att användas för en rad kliniska applikationer, till exempel som beslutsstöd till patologen och för prognostisk analys. För bildanalys bör i första hand CE-godkända system användas.

Genomisk profilering – DNA analys

Genomisk profilering av tumören med DNA-sekvensering utförs rutinmässigt för t ex lungcancer [45] men det finns ett ökande behov av sekvensering även av bröstcancer. Mutationer i HER2, BRCA, ESR1, PIK3CA och ev NTRK har ett prognostiskt och/eller behandlingsprediktivt värde [46-48] vid avancerad sjukdom. Bred genomisk profilering kommer bli ett viktigt komplement till morfologisk diagnostik och kan identifiera behandlingsgrundande DNA-förändringar [49]. Dessa förändringar kan inte hittas med klassiska histopatologiska tekniker såsom immunhistokemi eller in situ hybridisering. På flertalet svenska molekylärpatologiska enheter finns idag möjlighet att analysera mindre genpaneler. Genomic Medicine Sweden är en landsomfattande akademisk satsning som syftar till att integrera breda och validerade genpaneler i rutinsjukvården framöver [50]. Men redan idag finns kommersiella CE godkända metoder tillgängliga för bred genomisk profilering [51, 52].

Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet bör användas. Den makroskopiska beskrivningen är inte del av standardsvaret.

Makrofoto, eventuellt med stöd av digital programvara, kan användas för dokumentation.

Operationspreparat

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 svarsdel.

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 lymfkörtel.

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 bör användas. Nedanstående överensstämmer med de variabler som registreras i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer.

Preparat med invasiv cancer

Svarsparametrar
Preparattyp. Mastektomi, bröstbevarande kirurgi/sektor. Tidigare biopsi, ev neoadjuvant behandling.

Preparatstorlek. Mått/vikt

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 lokalisation kan istället beskrivas med relation till eventuell tumörmarkering (nål, preparatröntgen) eller position i resektatet.

Morfologisk subtyp (se Klassificering av tumören samt Koder och beteckningar) [1].

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. Antal invasiva tumörer som är åtskilda av antingen in situ cancer eller benign bröstvävnad anges.

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 (Invasiv cancer, DCIS, pleomorf och florid LCIS samt tumörengagerade kärl. Obs! Inte ”vanlig” LCIS). 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 från DCIS, mm. Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning bestämmer avstånd från DCIS till sidoresektionsrand. Resektionsmarginal för vanlig LCIS rapporteras ej.

Histologisk grad (NHG). Körtelgrad + kärngrad + mitosgrad = totalpoäng. NHG anges som grad 1, grad 2 eller grad 3, alternativt ej bedömbart eller uppskattad NHG vid till exempel små tumörer eller ej utfört vid komplett respons efter neoadjuvant behandling.

Östrogenreceptor, %. Registreras som uppskattat procent positiva kärnor i hela snittet. Besvaras som procent-andel positiva celler, ej utfört eller ej bedömbart.

Progesteronreceptor, %. Som för östrogenreceptor.

HER2 protein. Anges med 0, 1+, 2+, 3+, ej utfört eller ej bedömbart.

ISH HER2. Anges med negativ/positiv, ej utfört, ej bedömbart. Ange även antal HER2-kopior, antal CEP17-kopior samt kvot.

Ki67 index, %. Anges som global score, medelvärde Ki67 enl ovan. I svaret anges även cut-off värden och grupp.

sTIL, %. Vid trippelnegativ cancer, innan påbörjad systemisk behandling. Andel stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (se ovan).

Kärlinväxt. Peritumoral kärlinväxt bedöms på HE-färgade snitt som förekommande, inte förekommande eller ej bedömbart. I enstaka fall kan immunhistokemisk undersökning med endotelmarkörer vara av värde. Kärlinväxt inrapporteras inte till nationella kvalitetsregistret.

Synpunkter på mikrofoto
Mikroskopisk fotodokumentation och digital mätning/markering av tumörstorlek eller storlek av lymfkörtelmetastaser kan med fördel användas för att illustrera och dokumentera de histopatologiska fynden.

Systemisk preoperativ (neoadjuvant) behandling
Patologisk respons. Ange om patologisk komplett respons, partiell respons eller ingen respons. Vid önskemål ange RCB-score (se ovan).

Om systemisk preoperativ behandling övervägs krävs preoperativ diagnostik med biopsi med biomarkörbestämning och tumörgradering som vägledning för behandling.
Biomarkörbestämning och gradering upprepas på eventuell resttumör, då behandlingen kan påverka biomarköruttrycket. Den neoadjuvanta behandlingen ger stora förändringar i histologin och tumören kan gå i total regress. Även normalvävnad påverkas av behandlingen [53]. Därför är det mycket viktigt att tumöområdet är markerat före behandlingen. Detta kan göras med klips inlagda vid biopsitagning, med tusch på huden ovanpå tumören eller med kolmarkering av tumören i bröstet. Innan omhändertagning av preparatet måste patologen ha exakt information om tumörlokalisation och antal tumörer. Axillära lymfkörtlar efter neoadjuvant behandling anges med antal undersökta, antal med metastas och största metastasdiameter. 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 eller nej.

Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm Det största måttet av tre dimensioner i mm.

Samlad storlek av alla duktal cancer 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 kärngrad 1, 2, 3 eller ej bedömbart.

Nekros. Anges med ja, nej eller ej bedömbart

Mikroinvasion. Ja/Nej

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 ≤0,2 mm och innehåller < 200 tumörceller i ett snitt. För definition av ITC ses [32].

Antal positiva sentinel nodes. Antal sentinel nodes med metastas där den största härd mäter > 0,2 mm eller innehåller > 200 tumörceller i ett snitt. Ange antal mikro- och/eller makrometastser.

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

T04050 Manligt bröst, höger

T04060 Manligt bröst, vänster

T04800 Bröst hö + vä

T04100 Mamill

De som önskar topografikoda mer detaljerat kan använda följande T-koder, som således ej är obligatoriska:

T04001 Retromamillärt

T04002 Övre inre kvadranten

T04003 Nedre inre kvadranten

T04004 Övre yttre kvadranten

T04005 Nedre yttre kvadranten

T04010 Kvinnligt bröst

T04200 Areola

T04280 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 (2019) och ICD-O (v.3).

Siffran i M-kodens 5:e position användes på sedvanligt vis: 0 = benignt, 1 = malignitetsmisstanke/borderline, 2 = in situ cancer, 3 = invasiv malignitet, 6 = metastas, 9 = oklart om primär eller sekundär malignitet.

Vanligt förekommande SNOMED-koder för bröstförändringar enligt WHO.

För översiktens skull har även icke-cancerösa förändringar medtagits

EPITELIALA TUMÖRER	
Invasiv duktal cancer / invasivt carcinom NST	85003
Invasiv lobulär cancer	85203
Tubulär cancer	82113
Invasiv kribriform cancer	82013
Mucinös cancer	84803
Invasiv apokrin cancer/cancer med apokrin differentiering	84013
Invasiv mikropapillär cancer	85073
Metaplastisk cancer	85753
Ovanliga cancerformer	
Neuroendokrin tumör	82403
Sekretorisk cancer	85023
Acinic cell cancer	85503
Mucoepidermoid cancer	84303
Polymorf cancer	85253
Prekursorlesioner	
Duktal cancer in situ	85002
Lobulär cancer in situ	85202
Epiteliala-myoepiteliala tumörer	
Pleomorft adenom	89400
Adenomyoepiteliom	89830
Adenoidcystisk cancer	82003
Papillära lesioner	
Intraduktalt papillom	85030
Intraduktal papillär cancer	85032
Inkapslad papillär cancer (stadieindelas som in situ-cancer)	85042
Solid papillär cancer (stadieindelas som in situ-cancer)	85092

Benigna epiteliala proliferationer	
Skleroserande adenos	74200
Apokrin adenos	74200
Mikroglandulär adenos	74200
Fibroadenos	74200
Radierande (stråligt) ärr Komplex skleroserande lesion	49061 74220
Adenom (tubulärt/lakterande/apokrint/duktalt)	81400
Intraduktal epitelial hyperplasi (UDH)	76080
Intraduktal epitelial hyperplasi med atypi (ADH)	76085
MESENKYMALA TUMÖRER	
Nodulär fasciit	88280
Myofibroblastom	88250
Desmoid-typ fibromatos	88211
Inflammatorisk myofibroblastisk tumör	88251
Hemangiom	91200
Pseudoangiomatös stromal hyperplasi (PASH)	72430
Granularcellstumör	95800
Neurofibrom	95400
Schwannom	95600
Lipom	88500
Liposarkom	88503
Angiosarkom	91203
Rhabdomyosarkom	89003
Osteosarkom	91803
Leiomyom	88900
Leiomyosarkom	88903
FIBROEPITELIALA TUMÖRER	
Fibroadenom	90100
Phyllodestumör	90201
Benign	90200
Borderline	90201
Malign	90203

Hamartom	75500
TUMÖRER I BRÖSTVÅRTAN	
Adenom (Nipple adenoma)	85060
Syringomatös tumör	84070
Mb Paget	85403
MALIGNT LYMFOM	
Diffust storcelligt B-cellslymfom	96873
METASTASER	xxxx6
TUMÖRER I MANLIGT BRÖST	
Gynekomasti	71000
Cancer, invasiv	85003
Cancer, in situ	85002
Övriga koder	
Strålförändring	11600
Fettvävsnekros	54110
Laktation, graviditet	79000
Gångectasi	32100
Protes, implantat	15800
Förkalkning	55400

Tilläggsregistreringar

I det nationellt kvalitetsregister för bröstcancer registreras den första bröstcancern (invasiv eller in situ) i höger respektive vänster bröst. Kvalitetsregistret för bröstcancer (NKBC) innehåller patologidata och för närvarande fyller patologer, kirurger, sjuksköterskor eller sekreterare manuellt i ett formulär med data som senare överförs i ett on-lineregister. 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 standardsvar) 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 laboratoriedatabasen, i databasen på regionalt cancercentrum och i det nationella kvalitetsregistret är helt kongruenta. För komplett lista på parametrar som ska rapporteras hänvisas till NKBC, RCC.

Kvalitetsindikatorer

Följande kvalitetsindikatorer rekommenderas för både biopsier och operationspreparat vid invasiv cancer:

- **Morfologisk gradering enligt NHG (NHG 1 / NHG 2 / NHG 3)**
- **ER-status (positiv / negativ)**
- **HER2-status (positiv / negativ)**
- **Ki67-grupp (låg / intermediär / hög)**
- **Histopatologisk respons efter neoadjuvant behandling enl AJCC/TNM (komplett respons/ partiell respons / ingen respons)**

Författare (KVAST-gruppen för bröstpatologi)

Johan Hartman (sammankallande), Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm.
Johan.hartman@ki.se

Anna Ehinger, Universitetssjukhuset, Lund

Anikó Kovács, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Helena Olofsson, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Eugenia Colon-Cervantes, Unilabs S:t Göran, Stockholm

Sten Stemme, Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm

Suzanne Johansson, Länssjukhuset i Kalmar

Referenser

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 2002;41(3A):154-61.
3. Lundgren C, Bendahl PO, Borg A, Ehinger A, Hegardt C, Larsson C, et al. Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2019;178(2):459-67.
4. 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.
5. 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.
6. Acs B, Fredriksson I, Rönnlund C, Hagerling C, Ehinger A, Kovács A, et al. Variability in Breast Cancer Biomarker Assessment and the Effect on Oncological Treatment Decisions: A Nationwide 5-Year Population-Based Study. Cancers. 2021;13(5).

7. Start RD, Flynn MS, Cross SS, Rogers K, Smith JH. Is the grading of breast carcinomas affected by a delay in fixation? Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1991;419(6):475-7.
8. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK ;: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(2):93-9.
10. Khoury T, Sait S, Hwang H, Chandrasekhar R, Wilding G, Tan D, et al. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2009;22(11):1457-67.
11. Robertson S, Rönnlund C, de Boniface J, Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. Breast cancer research and treatment. 2019;174(3):795-805.
12. 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.
13. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Nationellt vårdprogram Bröstcancer. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/.
14. 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.
15. Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, Wienert S, Loibl S, Klauschen F. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. Breast. 2015;24 Suppl 2:S67-72.
16. Denkert C, Loibl S, Muller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(11):2786-93.
17. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(10):1061-9.
18. 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.
19. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo LA, Arun I, Badve SS, Bane AL, et al. Analytical validation of a standardised scoring protocol for Ki67 immunohistochemistry on breast cancer excision whole sections: an international multicentre collaboration. Histopathology. 2019;75(2):225-35.
20. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science (New York, NY). 1989;244(4905):707-12.

21. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. Semin Cancer Biol. 1999;9(2):125-38.
22. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. The lancet oncology. 2011;12(3):236-44.
23. 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.
24. Rantalainen M, Klevebring D, Lindberg J, Ivansson E, Rosin G, Kis L, et al. Sequencing-based breast cancer diagnostics as an alternative to routine biomarkers. Sci Rep. 2016;6:38037.
25. Ross DS, Zehir A, Cheng DT, Benayed R, Nafa K, Hechtman JF, et al. Next-Generation Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ERBB2) Amplification Status: Clinical Validation in the Context of a Hybrid Capture-Based, Comprehensive Solid Tumor Genomic Profiling Assay. J Mol Diagn. 2017;19(2):244-54.
26. Ross JS, Gay LM, Wang K, Ali SM, Chumsri S, Elvin JA, et al. Nonamplification ERBB2 genomic alterations in 5605 cases of recurrent and metastatic breast cancer: An emerging opportunity for anti-HER2 targeted therapies. Cancer. 2016;122(17):2654-62.
27. 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.
28. Lin L, Sirohi D, Coleman JF, Gulbahce HE. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists 2018 Focused Update of Breast Cancer HER2 FISH Testing GuidelinesResults From a National Reference Laboratory. Am J Clin Pathol. 2019;152(4):479-85.
29. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(20):2105-22.
30. Group ITW. International Immuno-Oncology. Biomarker Working Group on Breast Cancer. Available from: https://www.tilsinbreastcancer.org/.
31. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. Adv Anat Pathol. 2017;24(5):235-51.
32. Edge SB. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed: Springer; 2017.
33. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(28):4414-22.
34. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Annals of

oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(7):1280-91.
35. MD Anderson Cancer Center. Residual Cancer Burden Calculator: The University of Texas. Available from: http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3.
36. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(22):2108-21.
37. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. Nature reviews Clinical oncology. 2012;9(1):48-57.
38. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(8):717-29.
39. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. The New England journal of medicine. 2004;351(27):2817-26.
40. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(8):1160-7.
41. Saal LH, Vallon-Christersson J, Hakkinen J, Hegardt C, Grabau D, Winter C, et al. The Sweden Cancerome Analysis Network - Breast (SCAN-B) Initiative: a large-scale multicenter infrastructure towards implementation of breast cancer genomic analyses in the clinical routine. Genome medicine. 2015;7(1):20.
42. Stalhammar G, Fuentes Martinez N, Lippert M, Tobin NP, Molholm I, Kis L, et al. Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29(4):318-29.
43. Robertson S, Azizpour H, Smith K, Hartman J. Digital image analysis in breast pathology-from image processing techniques to artificial intelligence. Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine. 2018;194:19-35.
44. Acs B, Hartman J. Next generation pathology: artificial intelligence enhances histopathology practice. The Journal of pathology. 2020;250(1):7-8.
45. Shames DS, Wistuba, II. The evolving genomic classification of lung cancer. The Journal of pathology. 2014;232(2):121-33.
46. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer discovery. 2013;3(2):224-37.
47. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nature genetics. 2013;45(12):1446-51.
48. Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase alpha-Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(13):1291-9.
49. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nature medicine. 2017;23(6):703-13.

50. GMS. Genomic Medicine of Sweden. Available from: https://genomicmedicine.se/.
51. Janusinfo. NT-rådet (nya terapier) Stockholm. Available from: https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/saarbetarvi/rollerochkontaktuppgifter/roller/ntradetnyaterapier.5.4771ab7716298ed82ba5e87.html.
52. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. Nat Biotechnol. 2013;31(11):1023-31.
53. Murray M. Nonneoplastic alterations of the mammary epithelium can mimic atypia. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009;133(5):722-8.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se