Bröstcancer

Nationellt vårdprogram

2025-06-17 Version: 5.3

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 13
Sammanfattning 13

Kapitel 2 16
Inledning 16

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 16

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 17

2.3 Standardiserat vårdförlopp 18

2.4 Lagstöd 18

2.5 Evidensgradering 19

Kapitel 3 22
Mål med vårdprogrammet 22

Kapitel 4 23
Bakgrund och orsaker 23

4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken 24

4.2 Insjuknande och dödlighet i bröstcancer i Sverige 24
4.2.1 Insjuknande och dödlighet i olika åldersgrupper över tid 26
4.2.2 Geografiska skillnader i insjuknande och dödlighet 28

4.3 Överlevnad 29

4.4 Kan vi lita på statistiken? 31
4.4.1 Insjuknande 31
4.4.2 Dödlighet 32
4.4.3 Överlevnad 33

4.5 Definition 34

4.6 Naturalförlopp – patogenes 34

4.7 Orsaker 36
4.7.1 Riskfaktorer 36
4.7.2 Sociodemografiska faktorer 36
4.7.3 Genetiska faktorer 37
4.7.4 Reproduktiva faktorer 37
4.7.5 Exogena och endogena hormoner 37
4.7.6 Livsstil – kroppskonstitution 38
4.7.7 Mammografisk bröstdensitet 38
4.7.8 Möjliga riskfaktorer för bröstcancer 39
4.7.9 Mindre troliga och omtvistade riskfaktorer 40

Kapitel 5 ..... **42**
Primär prevention **42**

Kapitel 6 ..... **45**
Screening **45**

6.1 Mammografiscreening 45

Kapitel 7 ..... **46**
Ärftlighet **46**

7.1 Bakgrund 47
7.1.1 Molekylärgenetisk utredning 49
7.1.2 *BRCA1* och *BRCA2* 49
7.1.3 *PALB2* 51
7.1.4 *TP53* 51
7.1.5 Övriga gener associerade med kända tumörsyndrom och en starkt ökad bröstcancerrisk (*CDH1, PTEN, STK11*) 52
7.1.6 Genetiska varianter associerade med måttligt förhöjd bröstcancerrisk 53

7.2 Utredning av misstänkt ärftlighet 55
7.2.1 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos bröstcancerpatienter 55
7.2.2 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos friska familjemedlemmar 56
7.2.3 Cancergenetisk utredning 56

7.3 Handläggning av personer med patogen variant eller familjärt ökad risk 59
7.3.1 Bilddiagnostik 64
7.3.2 Screening för annan cancer associerad med *BRCA1* respektive *BRCA2* 64
7.3.3 Riskreducerande kirurgi 65
7.3.4 Medicinsk prevention 66

7.4 Handläggning av bröstcancerpatienter med patogen variant i högpenetrant bröstcancergen 66
7.4.1 Riskreducerande kirurgi 66
7.4.2 Medicinsk behandling 69

Kapitel 8 ..... **70**
Symtom och tidig utredning **70**

8.1 Symtom och kliniska fynd 70

8.2 Klinisk undersökning 71

8.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp 71

8.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 72

Kapitel 9 ..... **73**
Diagnostik **73**

9.1 Trippeldiagnostik 73

9.2 Bilddiagnostik ... 73
9.2.1 Klinisk mammografi och tomosyntes ... 73
9.2.2 Ultraljud ... 75
9.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MRT) ... 75
9.2.4 Kontrastförstärkt mammografi ... 76
9.2.5 Galaktografi ... 77
9.2.6 Preoperativ indikering och preparatröntgen ... 77
9.2.7 Utvecklingslinjer för bilddiagnostik ... 78

9.3 Vävnadsbiopsi och cytologi ... 78

9.4 Diagnosbesked ... 80

Kapitel 10 ... 82
Kategorisering av tumören ... 82

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen ... 83

10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 84
10.2.1 Cytologimaterial och biopsier ... 84
10.2.2 Vävnadsresektat ... 85
10.2.3 Lymfkörtelpreparat ... 86

10.3 Anamnestisk remissinformation ... 86
10.3.1 Cytologimaterial och/eller biopsier ... 87
10.3.2 Partiell mastektomi, mastektomi, marginalbit, utvidgad resektion, diagnostisk excision ... 87
10.3.3 Portvaktskörtel ... 88
10.3.4 Axillpreparat ... 88

10.4 Klassificering av tumören ... 88

10.5 Utvärdering av preoperativt behandlingssvar ... 92

10.6 Molekylära analyser ... 92

Kapitel 11 ... 95
Multidisciplinär konferens ... 95

11.1 Sammansättning av det multidisciplinära teamet ... 95

11.2 Vilka patienter bör diskuteras? ... 95

11.3 Vilka återfall bör diskuteras? ... 96

11.4 Kunskapsläge ... 96

Kapitel 12 ... 97
Preoperativ behandling ... 97

12.1 Indikationer för preoperativ behandling ... 97
12.1.1 Lokalt avancerad bröstcancer (LABC) ... 97
12.1.2 Operabel bröstcancer i stadium 2–3 ... 98

12.2 Allmänna principer för preoperativ behandling ... 99
12.2.1 Innan start av preoperativ behandling ... 99

12.2.2 Täta remissionsbedömningar under preoperativ behandling 100
12.2.3 Betydelse och definition av patologiskt komplett remission (pCR) 101

12.3 Val av cytostatika och behandlingsstrategi 102

12.4 Preoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer 104

12.5 Preoperativ behandling vid HER2-positiv bröstcancer 106
12.5.1 Trastuzumab 106
12.5.2 Dubbel HER2-receptorblockad 108
12.5.3 Val av cytostatikabehandling vid preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer 108

12.6 Efter preoperativ behandling 109

12.7 Preoperativ endokrin behandling 112
12.7.1 Val av preoperativ endokrin behandling 113

Kapitel 13 114
Kirurgisk behandling 114

13.1 Val av kirurgisk behandling 115

13.2 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi . 116
13.2.1 Onkoplastikkirurgiska tekniker vid bröstbevarande kirurgi 119
13.2.2 Marginaler vid bröstbevarande kirurgi 121

13.3 Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi 122

13.4 Kirurgisk staging/behandling av axillen 124
13.4.1 Portvaktskörtelbiopsi i samband med preoperativ behandling 129

13.5 Kirurgi vid lokoregionala återfall 130

13.6 Kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom 131

13.7 Kirurgisk behandling vid duktal cancer in situ 132

13.8 Rekonstruktiv kirurgi 134
13.8.1 Känslomässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion 134
13.8.2 Rekonstruktionsmetoder efter mastektomi 135

13.9 Lymfödembehandling – kirurgiska metoder 145

Kapitel 14 147
Postoperativ strålbehandling 147

14.1 Strålbehandling av cancer in situ 148
14.1.1 Pleomorf lobulär cancer in situ (LCIS) 148
14.1.2 Duktal cancer in situ (DCIS) 148

14.2 Strålbehandling mot kvarvarande bröst efter bröstbevarande kirurgi vid körtelnegativ (N0) invasiv bröstcancer 150
14.2.1 Möjligheter att avstå från strålbehandling mot bröstet vid invasiv hormonreceptorpositiv lågrisktumör 150
14.2.2 Partiell bröstbestrålning 151
14.2.3 Fraktionering 152

14.2.4 Boost 153

14.3 Strålbehandling mot toraxväggen efter mastektomi vid körtelnegativ (N0) invasiv bröstcancer 153

14.4 Strålbehandling mot bröst-toraxvägg och regionala körtlar vid körtelpositiv (N+) bröstcancer 154

14.4.1 Fraktionering 156

14.4.2 Targetvolymer 157

14.5 Strålbehandling efter preoperativ systemisk behandling 158

14.6 Ledtider 159

14.7 Ordningsföljd och säkerhet vid sekventiell/konkomittant systemisk behandling 159

14.8 Biverkningar 160

14.9 Invasiv bröstcancer 161

14.9.1 N0-sjukdom 161

14.9.2 pN+-tumör – efter partiell mastektomi 162

14.9.3 N+-sjukdom – efter mastektomi 163

14.9.4 Duktal cancer in situ 164

Kapitel 15 166

Postoperativ medicinsk behandling 166

15.1 Postoperativ medicinsk behandling 166

15.2 Tilläggsbehandling med cytostatika för HER2-negativ bröstcancer 167

15.2.1 Postoperativ cytostatikabehandling med antracyklin och taxan 168

15.2.2 Tillägg av andra cytostatika 173

15.2.3 Genexpressionsanalys inför beslut om adjuvant cytostatika 174

15.2.4 Ledtider för cytostatikabehandling 180

15.3 Endokrinbehandling och målriktade läkemedel för hormonreceptorpositiv bröstcancer 181

15.3.1 Bakgrund 182

15.3.2 Endokrinbehandling för premenopausala patienter: år 0–5 184

15.3.3 Endokrinbehandling för postmenopausala patienter: år 0–5 187

15.3.4 Förlängd endokrin behandling 189

15.3.5 Biverkningsprofil 193

15.3.6 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling med CDK 4/6-hämmare 196

15.3.7 Endokrin behandling vid duktal cancer in situ 199

15.4 Systemisk tilläggsbehandling vid HER2-positiv bröstcancer 201

15.4.1 Adjuvant trastuzumab 202

15.4.2 Postoperativ tilläggsbehandling för patienter i låg risk för återfall 203

15.4.3 Postoperativ tilläggsbehandling för patienter i hög risk för återfall 204

15.5 Postoperativ tilläggsbehandling med övriga mediciner 206

15.5.1 Postoperativ behandling med bisfosfonater och denosumab 206

15.5.2 Postoperativ behandling med PARP-hämmare 210

Kapitel 16 212
Bröstcancer och graviditet 212

16.1 Bröstcancer under graviditet 212
16.1.1 Bakgrund 213
16.1.2 Utredning 213
16.1.3 Behandling 214

16.2 Graviditet efter bröstcancerbehandling 220

Kapitel 17 222
Fertilitetsbevarande åtgärder och preventivmedel 222

17.1 Fertilitetsbevarande åtgärder vid bröstcancerbehandling 222
17.1.1 Bakgrund 222
17.1.2 Frysning av embryon, ägg och äggstocksvävnad 223
17.1.3 GnRH-behandling för bevarande av fertilitet i samband med cytostatikabehandling 223

17.2 Preventivmedel för kvinnor med bröstcancerbehandling 224

Kapitel 18 225
Bröstcancerbehandling av äldre 225

18.1 Bakgrund 227

18.2 Primärutredning 229

18.3 Molekylärgenetisk testning 230

18.4 Primär endokrin behandling 230

18.5 Preoperativ cytostatikabehandling 230

18.6 Kirurgi 231

18.7 Postoperativ strålbehandling 232

18.8 Postoperativ endokrin behandling 234

18.9 Postoperativ cytostatikabehandling 235

18.10 Postoperativ anti-HER2-behandling 237

18.11 Onkologisk behandling vid metastaserad sjukdom 238
18.11.1 Vid hormonreceptorpositiv/HER2-negativ metastaserad bröstcancer 238
18.11.2 Vid HER2-positiv bröstcancer 238
18.11.3 Vid trippelnegativ bröstcancer 239

18.12 Uppföljning efter behandling 239

Kapitel 19 240
Behandling av metastaserad sjukdom 240

19.1 Bakgrund 240

19.2 Utredning och utvärdering av behandlingseffekt 241

19.3 Behandlingsprinciper vid hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC 243
19.3.1 Första linjens behandling 248
19.3.2 Andra linjens behandling 253
19.3.3 Tredje eller senare linjens behandling 256

19.4 Behandlingsprinciper vid HER2-positiv bröstcancer 261
19.4.1 Första linjens behandling 264
19.4.2 Andra linjens behandling 267
19.4.3 Tredje eller senare linjens behandling 268

19.5 Behandlingsalgoritmer vid trippelnegativ MBC 270
19.5.1 Första linjens behandling 273
19.5.2 Andra linjens behandling 277
19.5.3 Tredje eller senare linjens behandling 278

19.6 Behandlingsstrategier vid hjärnmetastaserad bröstcancer 279
19.6.1 Allmänt 280
19.6.2 Behandling 280
19.6.3 Systemisk behandling 281
19.6.4 Leptomeningeal carcinomatos 283

19.7 Skelettstärkande (antiresorptiv) behandling 284

19.8 Behandlingsstrategier vid oligometastatisk sjukdom 286
19.8.1 Bakgrund 286
19.8.2 Randomiserade studier 287
19.8.3 Säkerhet vid stereotaktisk ablativ strålbehandling 288
19.8.4 Sammanfattning 288

Kapitel 20 289
Bröstcancer hos män 289

Kapitel 21 292
Kardioonkologi 292

21.1 Riskvärdering 293

21.2 Antracykliner 295
21.2.1 Riskbedömning och monitorering 297
21.2.2 Långtidsuppföljning (> 1 år) 299

21.3 Anti-HER2-behandling 299
21.3.1 Monitorering 299

21.4 Kapecitabine 300

21.5 Endokrin behandling 300

21.6 CDK 4/6-hämmare 300

21.7 Checkpointhämmare 301

Kapitel 22 302
Handläggning av speciella kliniska situationer 302

22.1 Lokoregionalt återfall (inkl. kontralateralt regionalt återfall) 305
22.2 Phyllodestumör (borderline, malign) 306
22.3 Pagets sjukdom 307
22.4 Ockult bröstcancer (axillär lymfkörtelmetastas av bröstcancer med ockult bröstcancer) 308
22.5 Inflammatorisk bröstcancer 310
22.6 Tumörer med sällsynt histologi 311
22.6.1 Luminal-lika morfologiska (t.ex. tubulär) och biomarkörmässiga lågrisktumörer 311
22.6.2 Trippelnegativa histologiska subtyper med relativt god prognos 312
22.6.3 Trippelnegativa histologiska subtyper med sämre prognos 313

Kapitel 23 314
Understödjande behandling 314
23.1 Tillväxtfaktorer (G-CSF) 314
23.2 Antiemetikabehandlingar 314
23.3 Behandling av östrogenbristsymtom 315
23.4 Behandling av lokala östrogenbristsymtom 316
23.4.1 Bakgrund 317

Kapitel 24 319
Omvårdnad och rehabilitering 319
24.1 Psykosociala aspekter vid bröstcancer 319
24.2 Kontaktsjuksköterska 320
24.3 Min vårdplan 320
24.4 Aktiva överlämningar 321
24.4.1 Löpande cancerrehabilitering 321
24.4.2 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående 321
24.4.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering 321

Kapitel 25 323
Egenvård 323
25.1 Levnadsvanor 323
25.2 Hudvård vid strålbehandling 323
25.3 Fysisk aktivitet 324
25.4 Egenvård 324
25.5 Komplementär och alternativ medicin 324

Kapitel 26 ..... **325**
Palliativ vård och palliativa insatser **325**

Kapitel 27 ..... **327**
Uppföljning **327**

27.1 Syfte med uppföljning 328

27.2 Tidigt påvisande av återfall 329
27.2.1 Lokoregionala återfall 329
27.2.2 Kontralateral bröstcancer 330
27.2.3 Fjärrecidiv 330

27.3 Uppföljningens organisation 331

27.4 Befintliga riktlinjer 332

Kapitel 28 ..... **333**
Nivåstrukturering **333**

28.1 Bakgrund 333

28.2 Nuvarande nivåstrukturering och utveckling 334
28.2.1 Regional strukturering 334
28.2.2 Nationell nivåstrukturering 335

Kapitel 29 ..... **336**
Uppföljning av cancervården **336**

29.1 Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC) 336

29.2 Cancerregistret 337

Kapitel 30 ..... **338**
Kvalitetsindikatorer och målnivåer **338**

Kapitel 31 ..... **339**
Vårdprogramgruppen **339**

31.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 339

31.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 339

31.3 Adjungerade författare 341

31.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 341

31.5 Jäv och andra bindningar 341

31.6 Vårdprogrammets förankring 342

Kapitel 32 ..... **344**
Referenser **344**

Bilaga 1 ... 467
Kvalitetsdokument för bröstpatologi ... 467

Förord ... 467

Utskärningsanvisningar ... 467
Preparat med cancer (invasiv och/eller in situ) ... 467

Preparat utan påvisad cancer ... 470

Mikroskopisk undersökning och bedömning ... 470
Gradering av in situ cancer och subtypning ... 470
Gradering av invasiv bröstcancer ... 470
Stadieindelning ... 473

Biomarköranalyser – grundpanel för alla invasiva tumörer ... 475
Sammanfattning ... 475
Östrogen- och progesteronreceptorstatus – immunhistokemisk metod ... 476
Proliferationsmarkör Ki67 – immunhistokemisk metod ... 477
HER2-status – analysmetoder ... 478

Biomarköranalyser – tilläggsanalyser ... 480
Tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL) ... 480
Histopatologisk utvärdering av preoperativt (neoadjuvant) behandlingssvar ... 481
PD-L1-analys ... 481
Prognostiska analyser: Genexpressionsprofiler och AI-baserad bildanalys ... 482
Genomisk profilering – DNA-analys ... 483

Information i remissens svarsdel ... 483
Makroskopisk beskrivning ... 483
Mikroskopiutlåtande ... 484

Koder och beteckningar ... 487
SNOMED-kodning ... 487
Kvalitetsindikatorer ... 492

Författare (KVAST-gruppen för bröstpatologi) ... 493

Referenser ... 494

Bilaga 2 ... 499
Riktlinjer för volymer och teknik vid strålbehandling av bröstcancer ... 499

Syfte ... 500

Inledning ... 500
Allmänna överväganden ... 500

Target och riskorgan ... 501
Definition av target ... 501
Definition av riskorgan ... 503

Förberedelser och verifikation ... 504
Uppläggning ... 504
Datortomografi ... 504
Bolus ... 504
Verifikation ... 504

Begreppsförklaringar 505
Dos-volymbegrepp 505

Strålbehandling mot bröst 506
Fraktionering 506
Teknik 506

Partiell strålbehandling mot bröst 509
Fraktionering 509
Teknik 509

Strålbehandling mot bröst eller bröstkorgsvägg och regionala lymfkörtlar 510
Fraktionering 510
Teknik 510

Fältexempel och beams eye view (BEV) på dosplaner 512
Konventionella planer mot enbart bröst 512
Konventionella planer mot bröst eller bröstkorgsvägg och regionala lymfkörtlar 513

Referenser 515

Appendix 1 Rekommendationer vid andningsanpassad strålbehandling av bröstcancer (Gating) 517
Andning 517
Gatingfönster 518
Dosplanering 519
Kvalitetssäkring (QA) 519
Utbildning 520
Övrigt 520

Bilaga 3 521
Lesioner med oklar malignitetspotential (B3 lesioner). Handläggning, uppföljning och patientkommunikation 521

Introduktion 521

Risk för uppgradering till malignitet 523

Handläggning och uppföljning av B3-lesioner 524

Referenser 526

KAPITEL 1

Sammanfattning

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor såväl i Sverige som globalt. I Sverige rapporterades 11 428 bröstcancerdiagnoser år 2020 (varav 96 män [1]) och 1 330 individer avled i bröstcancer (varav 4 män). I Sverige fick 2 344 kvinnor (samt 11 män) bröstcancerdiagnos år 1960, 1 139 avled det året Nordcan 2.0 (iarc.fr). Globalt fick 641 000 individer en bröstcancerdiagnos 1980 och 2,3 miljoner fick diagnosen 2020.

Orsaken till att man utvecklar bröstcancer är mångfacetterad. Det handlar om hormonellt relaterade faktorer inklusive menopausal hormonbehandling (MHT), paritetsmönster, genetiska faktorer och ett antal mer eller mindre väldokumenterade socioekonomiska faktorer. De hormonellt verkande preparaten tamoxifen och anastrozol kan tydligt reducera nyinsjuknade i bröstcancer, men den strategin har hittills inte fått någon acceptans.

Vid primär bröstcancer är multidisciplinär samverkan en självklarhet som syftar till optimal diagnostik och optimala behandlingar som medicinska behandlingar, kirurgi och strålbehandling med målsättningen att åstadkomma bot. Tio-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 hjälp av mammografiscreening är en väl etablerad praxis som resulterar i en reducerad bröstcancerdödlighet.

Den preoperativa och postoperativa medicinska behandlingen av bröstcancer baseras på cancerns biologiska egenskaper och risken för återfall, till exempel olika typer av hormonellt verkande mediciner (tamoxifen, aromatashämmare), anti-HER2-mediciner och immunmodulerande terapier. Cytostatika är en annan viktig hörnsten i behandlingen av primär bröstcancer som 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 genexpressionsanalyser. 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, 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 kallade portvaktskörtel-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 ger 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 metaanalyser 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. Det möjliggör att man kan optimera den postoperativa behandlingen om effekten ej blir som förväntat, detta är i allmänhet ej möjligt om man opererar primärt.

En kombination av operation, följt cytostatika (FEC eller EC) och endokrin behandling med 5 års tamoxifen till den vanligaste typen av östrogenreceptorpositiv cancer hos medelålders patienter halverar risken att dö. 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 östrogenreceptornegativ 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 bot eller 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 CDK4/6 hämmande mediciner kombinerad med gängse hormonellt verkande behandlingar visat 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 som är godkänd som tredje linjens behandling.

Vid HER2-positiv sjukdom finns två nya mediciner, trastuzumab deruxtecan och tucatinib, som rekommenderas vid andra respektive tredje behandlingslinje och som har visat effekt även mot hjärnmetastaser.

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 är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och version 5.3 fastställdes av Regionala cancercentrum i samverkan 2025-06-17. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland.

Tidigare versioner:

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
2022-06-30	Version 4.1 fastställd av RCC i samverkan
2022-08-23	Version 4.2 fastställd av RCC i samverkan
2023-03-28	Version 4.3 fastställd av RCC i samverkan
2024-02-07	Version 4.4
2024-06-25	Version 5.0
2024-10-22	Version 5.1
2025-02-18	Version 5.2

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

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Version 5.3

Förändringar:

- Axillstaging vid lågriskcancer ger möjlighet att avstå axillingrepp, se avsnitt 13.4.
- Lagt till bilaga om B3 lesioner.

Version 5.2

Förändringar:

- Rekommendationer kring behandling med Ribociklib, avsnitt 15.3.6.
- Lagt till bilaga från Svenska Bröstradioterapigruppen.

Version 5.1

Förändringar:

- Korrigering av mindre fel.
- Förtydliganden av rekommendationer om postoperativ strålbehandling i avsnitt 14.9 Invasiv bröstcancer.

Version 5.0

Det nationella vårdprogrammet har genomgått en omfattande förändring i denna version för att avspegla den snabba utvecklingen inom området, men även för att göra dokumentet lättare för den behandlande läkaren och för bröstcancerpatienten som söker information angående bröstcancersjukdomen. Klassificeringsmetoder ESMO ESCAT (Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) för biomarkörer – samt ESMO-MCBS (Magnutide of Clinical Benefit Scale) för onkologiska behandlingar har applicerats i hela vårdprogrammet.

Nya kapitel i denna version är:

- Fertilitetsbevarande åtgärder och preventivmedel (Kapitel 17) som nu är separerad från kapitlet Bröstcancer och graviditet.
- Kardioonkologi (Kapitel 21).
- Handläggning av speciella kliniska situationer (Kapitel 22).

Kapitel 10 Kategorisering av tumören har uppdaterats för att inkludera alla nyheter inom diagnostik enligt den nya KVAST-bilagan samt den pågående utvecklingen av genomiska analyser av tumörvävnad som nyligen har introducerats i klinisk praxis nationellt.

Samtliga kapitel om den onkologiska behandlingen (kirurgi, strålbehandling, systemisk behandling) har uppdaterats för att ge state-of-the-art behandlingsrekommendationer. För att öka tydligheten i texten har innehåll som inte längre leder till en rekommendation tagits bort.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För bröstcancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget som gäller från och med år 2016.

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

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

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. Primärvården har, sedan juni 2021, ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). 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). Patienten har också rätt att få information om metoder för att förebygga sjukdom och skada (3 kap. 1 §). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda en fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom en annan region. Vårdgivaren ska även informera patienten om regionens elektroniska system för listning av patienter hos utförare. 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** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen 2017:30) 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 är närstående och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

2.5 Evidensgradering

I arbetet har vårdprogramgruppen utgått ifrån befintliga internationella kunskapsstöd, systematiska översikter samt randomiserade studier i området. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE- klassificering, men principerna för GRADE:s klassificering har använts i diskussionerna av det vetenskapliga underlaget för rekommendationer.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (++++).
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (+++).
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (++).
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer) (+).

När det saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges ”studier saknas”, utan klassificering.

Läs mer om systemet i SBU:s metodbok.

I vårdprogrammet använder vi ytterligare två klassificeringsmetoder för prediktiva biomarkörer respektive systemisk onkologisk behandling. Avseende prediktiva biomarkörer använder vi ESMO ESCAT (Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) där varje prediktiv biomarkör av potentiellt intresse klassificeras till sex olika nivåer utifrån klinisk evidens som bekräftar

dess prediktiva värde för en specifik onkologisk behandling. De sex nivåerna är följande:

Tier I (redo för klinisk användning): När biomarkören är associerad till förbättrad behandlingseffekt för en specifik behandling i kliniska studier. Utifrån evidensnivå kan man klassificera ytterligare biomarkören till:

- I-A När bedömningen baseras på resultat från en eller flera dedikerade randomiserade studier för den cancertypen.
- I-B När bedömningen baseras på resultat från prospektiva, icke-randomiserade studier för den cancertypen.
- I-C När bedömningen baseras på resultat från prospektiva icke-randomiserade studier som inkluderade olika cancertyper och behandlingseffekt kunde påvisas oavsett cancertyp.

Tier II (under utredning): När biomarkören verkar vara associerad till behandlingseffekt för en specifik behandling men det är oklart hur stor effekt man kan förvänta sig.

Tier III (hypotetiska mål för behandling): När det finns kliniska data om att biomarkören kan vara prediktiv för en specifik behandling i andra cancertyper än den i frågan.

Tier IV (hypotetiska mål för behandling): När det finns pre-klinisk evidens om att biomarkören skulle kunna vara prediktiv.

Tier V (potentiell utveckling av kombinationsbehandling): När biomarkören har visat sig kunna vara prediktiv för respons till en specifik behandling men inte påverkar prognosen.

Tier X: När det saknas evidens (både pre-klinisk och klinisk) om den prediktiva rollen av biomarkören.

I vårdprogrammet är varje biomarkör som beskrivs klassificerad utifrån ESMO-ESCAT.

Avseende systemisk onkologisk behandling använder vårdprogrammet ESMO-MCBS (Magnutide of Clinical Benefit Scale) klassificering utöver GRADE. ESMO-MCBS är ett ramverk för att klassificera den kliniska nyttan av varje systemisk onkologisk behandling för varje indikation (kurativ eller palliativ) utifrån den kliniska evidensen genom att undersöka behandlingens inverkan i följande effektmått: överlevnad, progressionsfri överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad (beroende på indikation), responser, livskvalitet, förväntad prognos av diagnosen och toxicitet.

Utifrån ESMO-MCBS kan en onkologisk behandling som ges med kurativ intention klassificeras till A, B, eller C, där A och B visar en klinisk nytta som föranleder implementering av läkemedel i klinisk praxis. Vid palliativ intention klassificeras däremot en behandling mellan 1 till 5, där 4 och 5 visar en klinisk nytta som föranleder implementering av läkemedel i klinisk praxis för denna indikation.

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Arbetet med ett nationellt vårdprogram om bröstcancer påbörjades när Svenska Bröstcancergruppen (www.swebcg.se) etablerade sina nationella riktlinjer redan år 2000. Sedan 2014 har det nationella vårdprogrammet uppdaterats enligt RCC:s 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 kontinuerligt, 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 spegla moderna och evidensbaserade behandlingar, som på ett likvärdigt sätt måste komma alla patienter till del i hela landet.

Målen med vårdprogrammet är att ge evidensbaserade rekommendationer om diagnostik, kirurgisk behandling, onkologisk behandling samt omvårdnad som syftar till en högkvalitativ och jämlik bröstcancervård över hela landet. Rekommendationerna ges i samråd med regionerna och i enlighet med de av myndigheterna godkända och subventionerade behandlingar och övriga åtgärder.

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 92,5 % för kvinnor (++++).
- 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 Påverkbara faktorer för att minska risken

Den europeiska kodexen mot cancer lyfter fram tolv råd som kan minska risken att drabbas av cancer.

Hälsosamma levnadsvanor och sunda solvanor utgör några av de viktigaste påverkbara åtgärderna för att minska insjuknandet i flera olika cancersjukdomar.

4.2 Insjuknande och dödlighet i bröstcancer i Sverige

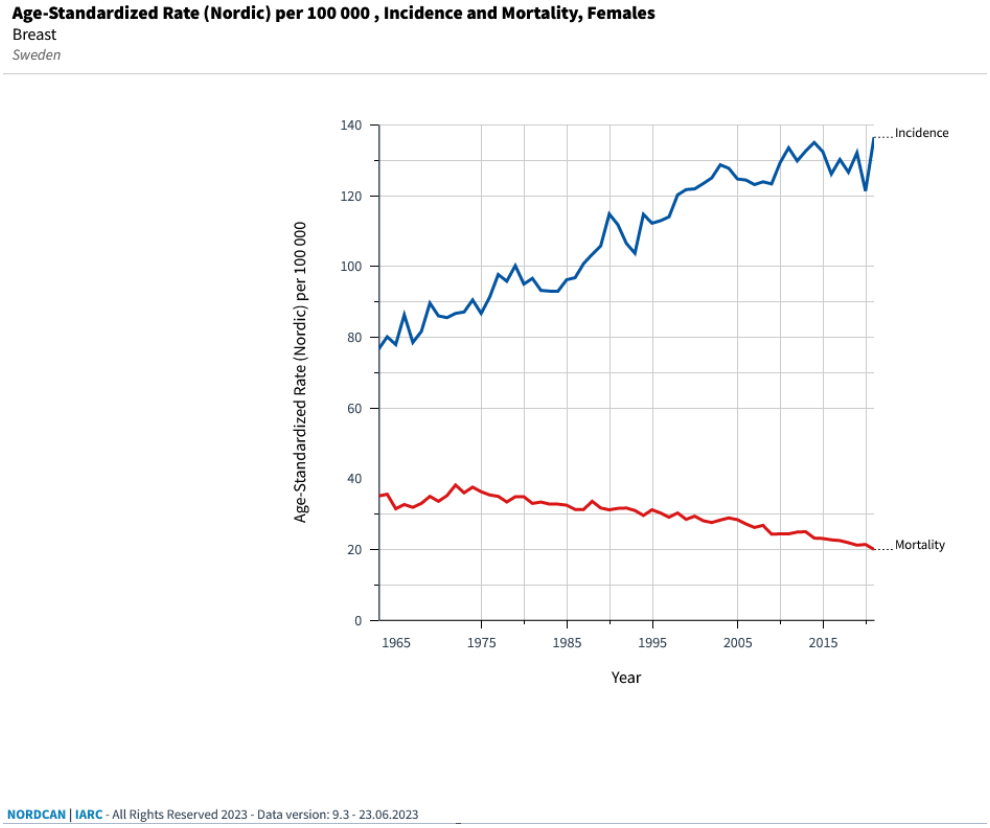
Mer än var tionde kvinna i Sverige kommer att drabbas av bröstcancer under sitt liv [2]. Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige såväl som globalt.

I Sverige rapporterades 11 428 bröstcancerdiagnoser år 2021, varav 96 män [1] och 1 330 individer avled i bröstcancer, varav 4 män [3]. Den åldersstandardiserade incidensen i bröstcancer har nära fördubblats sedan 1960-talet räknat per 100 000 kvinnor (figur 1) [2]. I absoluta tal var ökningen ännu mer påtaglig: I Sverige fick 3 392 kvinnor bröstcancerdiagnos år 1970 (varav 41 män) [1]. Noterbart är minskningen av fall 2020 i samband med covid-19-pandemin [4].

För kvinnor var 5-års-prevalensen av bröstcancer 34 281 kvinnor år 2021, dvs. antal personer som fått en diagnos inom de senaste fem åren och fortfarande var vid liv [2]. Den totala prevalensen (oavsett tid sedan diagnos) var 122 163 kvinnor år 2021.

Bland kvinnor över 65 år utgör bröstcancer en ovanlig dödsorsak. Bland de kvinnor som dör mellan 35 och 64 års ålder är dock bröstcancer en relativt vanlig dödsorsak [3] (figur 2).

Figur 1. Insjuknande (blå) och dödlighet (röd) över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN [2].

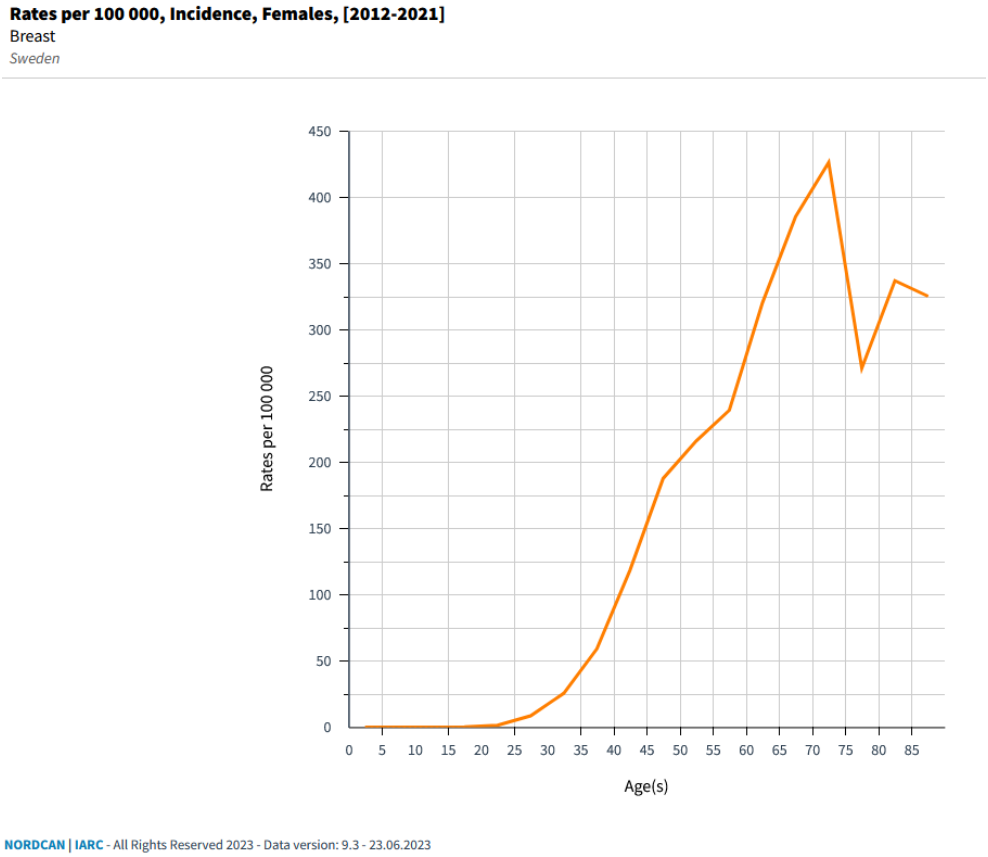


Figur 2. Bröstcancer som dödsorsak bland kvinnor i olika åldrar, Sverige 2021 [3].

4.2.1 Insjuknande och dödlighet i olika åldersgrupper över tid

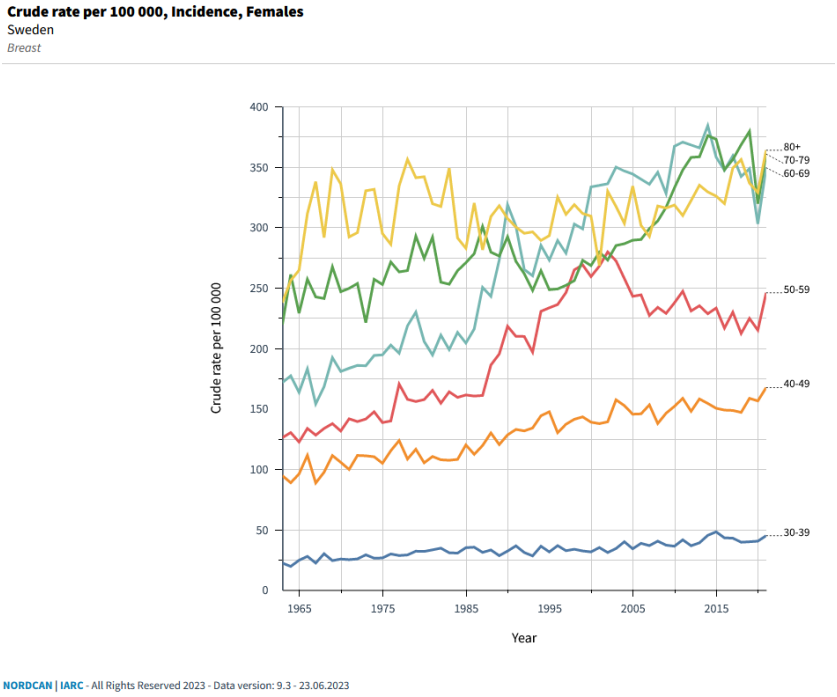
Insjuknandet bland kvinnor varierar över ålder med ökande incidens fram till 75 års ålder, varefter incidensen avtar (figur 3). Detta mönster avspeglar delvis screening som omfattar åldersgrupperna 40–74 år.

Figur 3. Insjuknande i olika åldrar, kvinnor Sverige 2012–2021. Källa: NORDCAN [2].



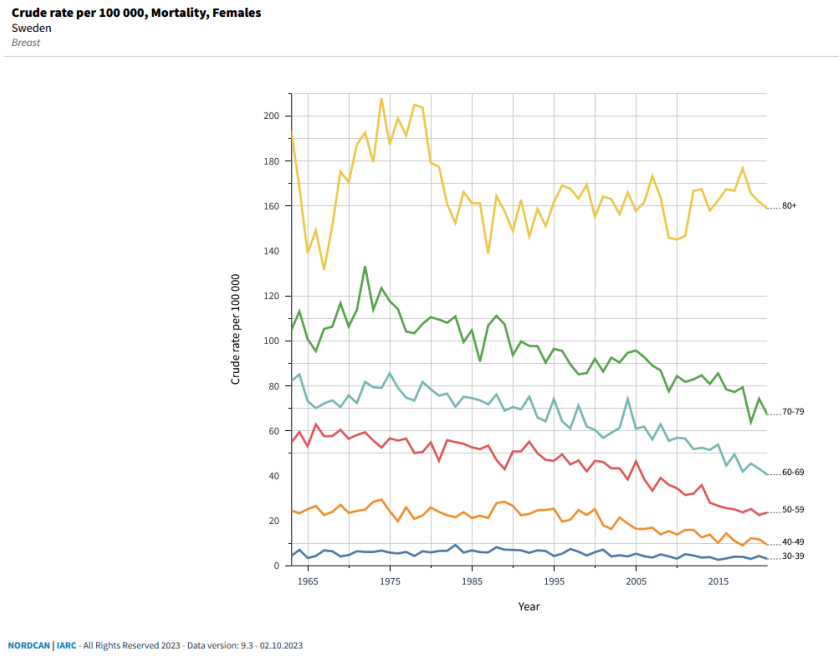
Studerar man insjuknande över tid uppdelat på olika åldersgrupper ser man att incidensen bland kvinnor ökat mest i åldrarna 50–59 år och 60–69 år (figur 4). Incidensen i åldersgruppen 50–59 år har dock avtagit de senaste 20 åren. En måttlig ökning över tid ses också i alla övriga åldersgrupper. Insjuknande är högst bland de äldsta kvinnorna över 60 år [2].

Figur 4. Insjuknande i olika åldersgrupper över tid, kvinnor Sverige 1963–2021. Källa: NORDCAN [2].



Dödligheten har stadigt sjunkit i alla åldersgrupper, utom bland de yngsta och bland de äldsta över 80 år (figur 5) [2]. Bland kvinnor 50–79 år har dödligheten sjunkit mest.

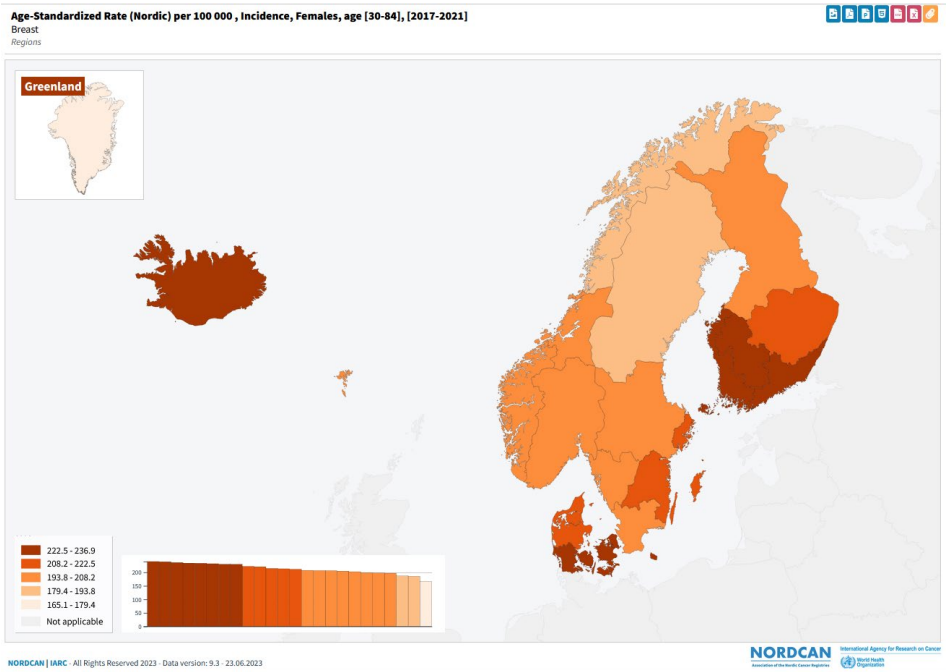
Figur 5. Dödlighet i olika åldersgrupper över tid, kvinnor Sverige 1963–2021. Källa: NORDCAN [2].



4.2.2 Geografiska skillnader i insjuknande och dödlighet

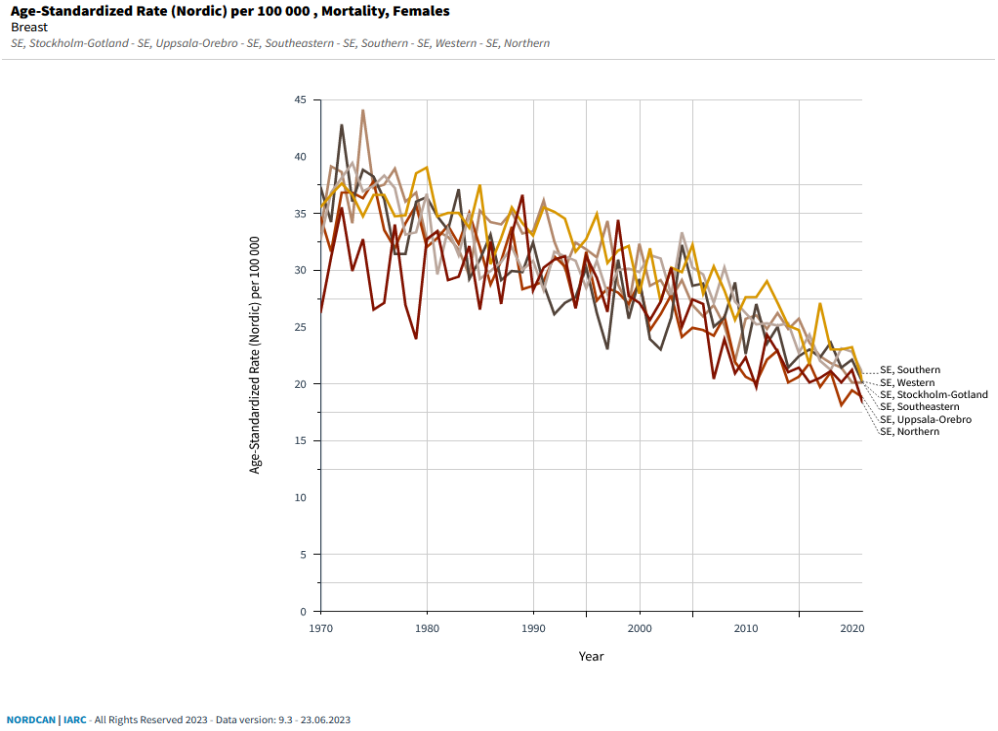
Inom Sverige och Norden finns betydande geografiska skillnader i insjuknande bland kvinnor (figur 6). Sedan många år finns en nord-sydlig gradient med högst incidens i söder. Storstadsområdena har i förhållande till övriga delar av landet också en hög incidens [2].

Figur 6. Skillnader i insjuknande i Norden, kvinnor åldrar 30–84 år, 2017–2021. Källa: NORDCAN [2].



I Sverige kan man inte se några betydande skillnader i dödlighet mellan olika områden (figur 7). Figur 7 visar dödlighet i alla åldrar, men mönstret är likartat när analysen begränsas till åldrarna 40–74 år.

Figur 7. Dödlighet per 100 000 personer i olika sjukvårdsregioner över tid, kvinnor Sverige 1970–2021. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN [2].



4.3 Överlevnad

Överlevnad är ett mått bland de personer som diagnostiserats med cancer, till skillnad från dödlighet som är ett mått bland befolkningen. Relativ 10-årsöverlevnad kan tolkas som den andel patienter som skulle ha levt i 10 år efter diagnosen i frånvaro av andra dödsorsaker. Sedan mitten av 1970-talet har 10-årsöverlevnaden gått från 54 % till 88 % (tabell 1). På motsvarande sätt har 5-årsöverlevnaden ökat från 69 % till 93 % [2]. 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 96 %, för stadium 3 cirka 80 % och för stadium 4 ungefär 40 % [5].

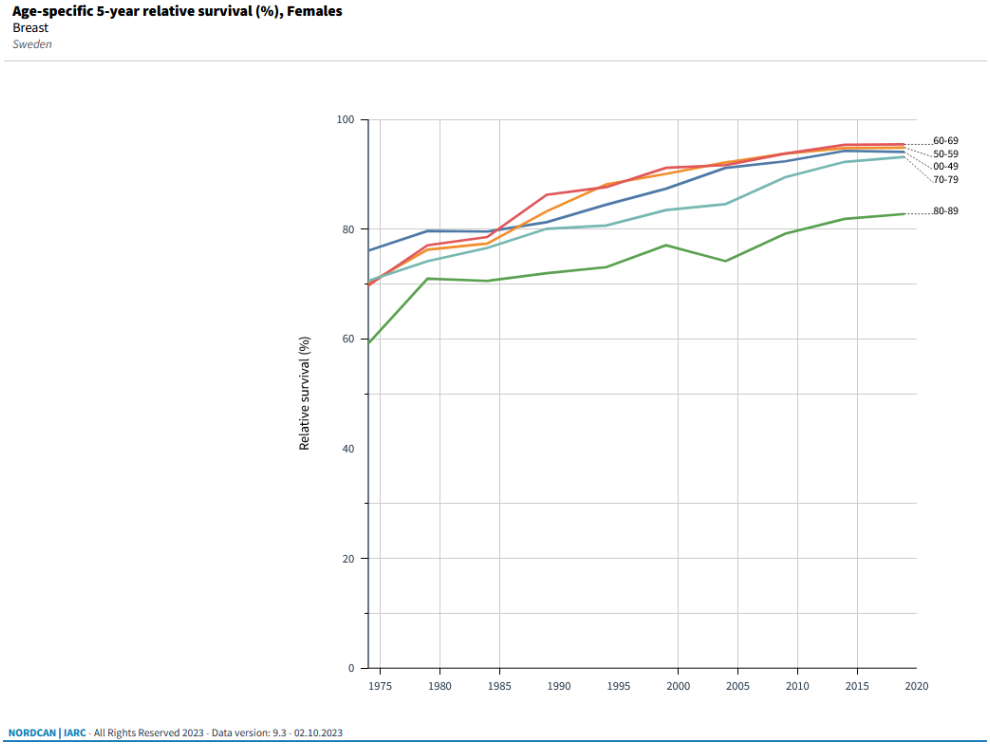
Tabell 1. Relativ 5- och 10-årsöverlevnad över tid, kvinnor Sverige, åldersstandardiserad till nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN [2].

Diagnosår	5-års relativ överlevnad i procent (95 % KI)	10-års relativ överlevnad i procent (95 % KI)
1972–1976	69,1 (68,1–70,1)	53,8 (52,3–55,3)
1977–1981	75,4 (74,5–76,3)	62,4 (61,0–63,8)
1982–1986	76,6 (75,8–77,5)	63,8 (62,5–65,1)
1987–1991	81,1 (80,4–81,9)	71,0 (69,8–72,2)
1992–1996	83,1 (82,4–83,8)	75,2 (74,0–76,4)
1997–2001	86,1 (85,4–86,8)	78,4 (77,2–79,5)
2002–2006	86,9 (86,3–87,6)	80,9 (79,8–81,9)
2007–2011	90,1 (89,5–90,6)	84,9 (83,9–85,9)
2012–2016	92,1 (91,6–92,7)	87,8 (86,8–88,8)
2017–2021	92,5 (92,0–93,1)	88,1 (87,2–89,1)

Överlevnaden i bröstcancer beror delvis på ålder vid diagnos med en sämre överlevnad för de äldsta kvinnorna 80–89 år (figur 8) [2]. Förbättringarna i överlevnad över tid syns dock för kvinnor i alla åldersgrupper.

Antalet förlorade livsår på grund av en bröstcancerdiagnos har uppskattats till i genomsnitt 11 år för kvinnor som är 40 år vid diagnos, medan motsvarande antal förlorade livsår är 4,6 vid diagnosålder 55 år och 2,4 vid 75 år [6]. Antalet förlorade livsår beror både på den åldersspecifika relativa överlevnaden och den återstående livslängden i en viss ålder, där yngre kvinnor har mer livslängd att förlora.

Figur 8. Relativ 5-årsöverlevnad per åldersgrupp över tid, kvinnor Sverige 1975–2021. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN [2].



4.4 Kan vi lita på statistiken?

4.4.1 Insjuknande

Sverige har sedan 1958 ett välfungerande nationellt cancerregister där rapportering av nya cancerfall numera sker via sex regionala cancercentrum. 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 [7]. 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 [8].

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 [8], men definitionen av återfall, respektive en ny primärtumör, varierar. Detta försvårar tolkningen av skillnader över tid och mellan olika områden.

Insjuknande (incidens) mäts som antalet nya cancerfall per 100 000 per år i befolkningen. Genom att dividera med befolkningsstorleken justeras incidensen för underliggande förändringar i befolkningsstorleken. Incidensen kan dock påverkas av åldersförändringar i befolkningen, t.ex. att andelen äldre personer med högre cancerrisk ökar över tid. Därför brukar incidensen åldersstandardiseras genom att vi antar en liknande åldersstruktur i befolkningen när vi jämför incidens över flera år. Vi använder ofta den nordiska standardbefolkningen år 2000 för att få en jämförbar åldersstruktur mellan olika år. Den åldersstandardiserade incidensen ett visst år ska därför tolkas som den incidens vi borde ha sett om befolkningen hade samma åldersstruktur som år 2000. Den verkliga incidensen ett visst år kan därför vara något högre eller lägre än den åldersstandardiserade.

En viktig fråga är om den betydande incidensökningen under de senaste decennierna är en verklig ökning av sjukligheten i befolkningen eller om det bara återspeglar screening och förbättrad diagnostik. Incidensökningen är mest betydande i åldersgrupper som omfattas av screening (figur 4). Detta är dock delvis förväntat eftersom screening ska leda till just tidigare upptäckt av tumörer, vilket innebär att några bröstcancerfall diagnostiseras i yngre åldrar än de hade gjort ifall ingen screening genomfördes. Dessa skulle annars ha hittats senare när incidensen är ”naturligt” högre. Totalt kommer därför screening att medföra att åldersfördelningen på fallen förskjuts mot yngre åldrar. 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 % [9]. 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 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 [10]. 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 befolkningen, och detta görs vanligen genom att redovisa ålderstandardiserad dödlighet per 100 000 kvinnor, där dödligheten viktas till

den åldersstruktur som den nordiska befolkningen hade år 2000. Detta möjliggör jämförbarhet över tid utan påverkan av åldersförändringar i befolkningen över tid. Dödlighet är ett tilltalande mått för att följa sjukdomsutvecklingen eftersom det är oberoende av så kallat ”lead time bias” (för definition, se 4.4.3 Överlevnad). I teorin kan dödligheten från en sjukdom öka på grund av en verklig incidensökning och/eller på grund av sämre överlevnad (till exempel på grund av ogynnsamma individfaktorer eller sen upptäckt i vissa grupper). Samtidigt skulle dödligheten kunna minska på grund av bättre överlevnad efter 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 [11-13]. Utifrån dödlighetstrender är det dock svårt att bestämma hur stor effekt till exempel screeningen har haft. För detta fordras individbaserade analyser [14]. 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.

4.4.3 Överlevnad

Överlevnad är ett mått bland individer som har cancer. Överlevnad mäts som andelen av alla med sjukdomen som fortfarande är vid liv t.ex. 5 eller 10 år efter diagnosen. Man brukar tala om två olika mått på canceröverlevnad, dels *orsaksspecifik överlevnad*, där information om underliggande dödsorsak (bröstcancer) används, dels *relativ överlevnad*, där information om underliggande dödsorsak inte behövs. För relativ överlevnad jämförs överlevnaden bland individerna med cancer med vad deras förväntade överlevnad skulle ha varit om de hade haft samma dödlighet som den vanliga befolkningen i samma ålder, kön och årtal. Båda dessa mått mäter canceröverlevnad under antagandet att man inte kan avlida av andra orsaker, så kallad nettoöverlevnad. Bland unga och medelålders individer med cancer, där andra dödsorsaker är ovanligt, är orsaksspecifik och relativ överlevnad i princip densamma som all överlevnad. För jämförelser i canceröverlevnad över tid och mellan åldersgrupper är relativ överlevnad ett bra mått eftersom det inte påverkas av skillnader i andra dödsorsaker.

Överlevnaden i bröstcancer har förbättrats påtagligt under senare decennier. Eftersom registreringen av både cancerfall och dödsfall är mycket god i Sverige är våra skattningar av god kvalitet. I vissa avseenden är dock överlevnad 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. Det är dock ett mindre problem om den förbättrade diagnostiken har funnits under en längre tid. På samma sätt kan en förbättrad 10-årsöverlevnad vara en effekt av att tumörerna hittas tidigt och att tiden till eventuell död automatiskt förlängs eftersom diagnosdatumet tidigareläggs medan dödsdatumet fortfarande kan vara detsamma (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, samt även inom Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer, och framtida jämförelser kommer därför att underlättas.

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) [15]. 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) [16]. Cancerregistret registrerar både invasiv cancer och CIS, och sedan ett par år rapporteras de separat [8]. Vad gäller CIS vacklar språkbruket och en del behandlare föredrar att kalla CIS för ett förstadium till bröstcancer.

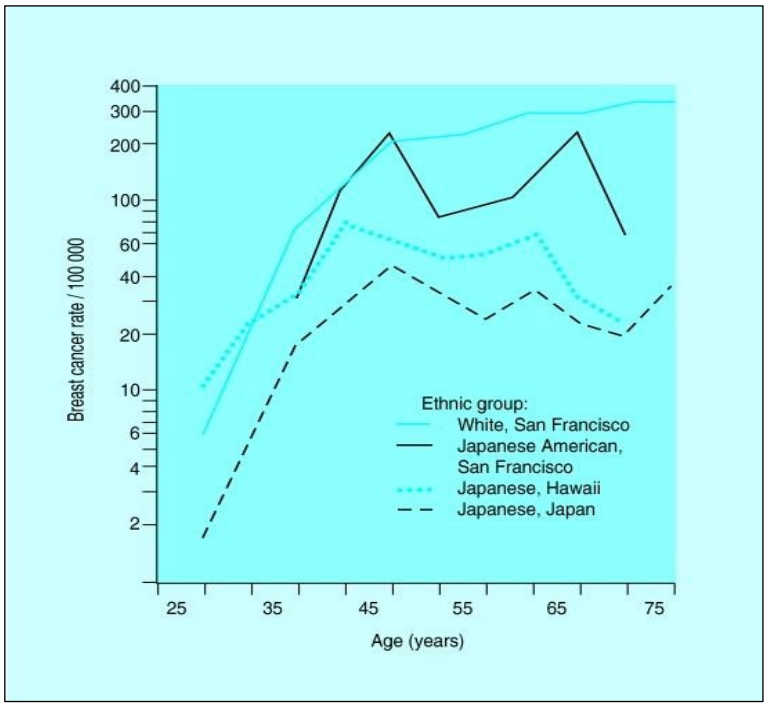
4.6 Naturalförlopp – patogenes

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 [16].

Kvinnliga könshormon har en tydligt stimulerande effekt på bröstkörteln och störst är effekten när både östrogen- och progesteronnivåerna är höga [17]. 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 [18], 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 [18].



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 10 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 antiöstrogenbehandling. Prediktiva faktorer presenteras också närmare i Kapitel 10 Kategorisering av tumören.

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 [19, 20].

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 [18, 21]. Strålbehandling vid Hodgkins lymfom har i flera studier visats öka risken och detta gäller också efter strålbehandling av barncancerpatienter där strålfältet inkluderat bröstkörtlarna [22]. Mammografi har också föreslagits öka risken för bröstcancer, men detta är mycket svårvärderat eftersom de flesta studier baseras på extrapoleringar från betydligt högre röntgenexponeringar [23]. Modern mammografiteknik anses ge relativt låga stråldoser och risken för att utveckla bröstcancer kan betraktas som låg.

4.7.1 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 (rimligen) inte ändras. Slutligen finns modifierbara riskfaktorer (till exempel menopausal hormonbehandling 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 som screening bedrivs. I dag har kvinnor i åldern 60–69 år den högsta incidensen [8].

En stark riskfaktor är ursprungsland, där Europa och USA har den högsta incidensen följt av Asien och sist Afrika [18]. 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 [18]. Man har uppfattat att detta skulle kunna vara en markör för andra riskfaktorer, till exempel sent barnafödande eller användning av menopausal hormonbehandling (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 7 Ärftlighet.

4.7.4 Reproduktiva faktorer

Tidig menarche ökar risken för bröstcancer och på samma sätt ökar risken vid sen menopaus [18, 21]. En sen första graviditet ökar också risken [24]. Kvinnor som inte har fött barn eller har fött få barn har en ökad risk, och för varje barnafödsel minskar risken med 7 % enligt en stor metaanalys [25]. 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 [26]. Detta återspeglas också i den tydliga riskökning som ses vid användning av menopausal hormonbehandling (MHT) i klimakteriet [27]. Under 1990-talet använde en stor del av alla perimenopausala kvinnor något hormonpreparat, och man har i Sverige räknat fram att drygt 18 % av alla bröstcancrar i åldern 50–64 år då betingades av MHT [28]. 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 benigna tumörer [27]. 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 [29].

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 enbart östrogen 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 [30].

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 enbart östrogen. Den relativa risken var 1,35 (95 % KI 1,24–1,47) för dem som använt östrogen 5 år eller mer. För kombinations-behandlingen var den relativa risken 1,64 (95 % KI 1,52–1,76) avseende bröstcancerdödlighet [31].

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 [32]. Nyare preparat som innehåller lägre doser och andra typer av östrogen och gestagener är mindre studerat, och olika studier har gett olika resultat [33]. 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 [34, 35].

En metaanalys har funnit att fertilitetsbehandling med ovariestimulerande hormoner inte ökar risken för bröstcancer [36], vilket också bekräftats med svenska data [37].

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 [38].

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 mammografikänsligheten om bröstet är tätt, med andra ord är det svårare för radiologen att identifiera en cancer [39]. Dels har ett stort antal studier visat att mammografisk täthet är en stark riskfaktor för bröstcancer [40]. Kvinnor med mycket täta bröst har, jämfört med kvinnor med mycket liten täthet, 4–5 gånger högre risk att i framtiden drabbas av bröstcancer [41]. Mammografisk täthet håller för närvarande på att studeras i modeller för risken att utveckla bröstcancer.

4.7.8 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) [38], vilka med jämna mellanrum sammanställer alla tillgängliga data. Tidiga studier fann ett tydligt samband på gruppnivå 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” [38]. 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 [42]. 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 [43] respektive 1,20 [44]. 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 [38].

Även den intrauterina miljöns betydelse har studerats och enstaka studier har visat att detta skulle kunna påverka senare bröstcancerrisk [45]. 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) [46]. 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 [47]. 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 [48]. Här saknas dock till stor del prospektiva analyser med data på hormonnivåer, andra exponeringar och behandling.

4.7.9 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 [49]. En kanadensisk expertpanel konstaterade dock 2009 att evidensen är förenlig med att det finns ett kausalsamband mellan rökning och bröstcancer [50]. Sedan dess har flera studier publicerats, och i IARC:s senaste expertutlåtande konstaterar man att rökning kan vara en orsak till bröstcancer [49]. 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 [51]. 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 [52]. 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 [53, 54]. Duijts et al. [55] fann i sin översikt dessutom tecken på 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 [56].

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.
- Postmenopausala kvinnor bör rekommenderas att eftersträva normalvikt.
- Om MHT sätts in för övergångsbesvär ska behandlingen tidsbegränsas på grund av den ökade bröstcancerrisken med kombinationen östrogen-gestagen, men i lägre nivå också med enbart östrogen (se Kapitel 4 Bakgrund och orsaker).
- Kemoprevention rekommenderas generellt inte för kvinnor med hög risk att insjukna i bröstcancer på grund av att det inte finns evidens om överlevnadsvinst. Behandlingen är förknippad med en ökad risk för biverkningar.
- Kemoprevention rekommenderas inte för kvinnor med *BRCA1*- eller *2*-mutation eller för kvinnor som tidigare har fått strålbehandling mot torax på grund av avsaknad av evidens (se Kapitel 7 Ärftlighet).

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.

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 [57]. En påverkbar riskfaktor är menopausal hormonbehandling (MHT). I en metaanalys av 108 647 postmenopausala kvinnor, varav 51 % var behandlade med MHT, kunde man se en ökad risk för bröstcancer med alla typer av MHT med ett dosberoende samband (ökad risk med längre behandlingslängd). Kopplingen mellan MHT och bröstcancerrisk var mer tydlig med östrogen-gestagenpreparat än med enbart östrogenpreparat [30]. Utifrån nuvarande evidens behöver man ta hänsyn till ökad bröstcancerrisk vid insättning av MHT och man behöver sträva efter en så kort behandling som möjligt.

Vissa lesioner med oklar malignitetspotential (B3 lesioner) som atypisk duktal hyperplasi och lobulär neoplasi är förknippade till ökad risk för att utveckla bröstcancer [58, 59]. En beskrivning av rekommendationer för handläggning och uppföljning av B3 lesioner finns i bilaga 3.

En typ av primär prevention är användning av läkemedel till friska individer för att minska risken för cancerutveckling. Den typen av primär prevention kallas för kemoprevention. Det finns en rad olika randomiserade studier som har undersökt antihormonell behandling (SERM eller aromatashämmare) till kvinnor med förhöjd risk för bröstcancer som en kemopreventiv åtgärd.

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 % för att utveckla tromboembolisk sjukdom, en 56 % ökad risk för endometriecancer och 34 % minskad risk för kotfrakturer [60]. I en randomiserad studie som inkluderade 500 kvinnor med högrisk för bröstcancer kunde man se att även en låg dos av tamoxifen (5 mg dagligen i 3 år) halverade risken för bröstcancerutveckling med begränsad toxicitet [61].

Aromatashämmaren anastrozol har också använts i en preventionsstudie för kvinnor 40–70 år (IBIS II), en placebokontrollerad studie med 3 864 randomiserade individer. Efter 131 månaders behandling såg man en 49 % relativ minskning av bröstcancerutveckling (invasiv eller in situ) utan någon överlevnadsvinst [62].

Även exemestan har testats i en randomiserad placebokontrollerad studie (MAP3) som kemoprevention för kvinnor med ökad risk för bröstcancer på grund av ärftlighet eller tidigare diagnos av atypisk hyperplasi eller in situ. Man såg då 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 [63].

I en uppdaterad metaanalys från US Preventive Services Task Force, som inkluderade alla 10 randomiserade studierna i ämnet, kunde man se att tamoxifen (versus placebo: 4 studier, 28 241 kvinnor) minskade risken för bröstcancerdiagnos med poolad RR 0,69 (95 % KI 0,59–0,84), raloxifen (versus placebo: 2 studier, 17 806 kvinnor) med poolad RR 0,44 (95 % KI 0,24–0,80), aromatashämmare (versus placebo): 2 studier, 8 424 kvinnor) med poolad RR 0,45 (95 % KI 0,26–0,70). Däremot kunde man inte bevisa någon skillnad avseende bröstcancerdödlighet eller total dödlighet i någon av jämförelserna. Tamoxifen och raloxifen ledde till ökad risk för tromboemboliska händelser (större risk för tamoxifen än raloxifen), endometrialcancer och katarakt men minskad risk för frakturer [64]. En intressant aspekt som lyftes i metaanalysen var att nuvarande metoder för riskstratifiering av patienter visade en låg träffsäkerhet [64]. Trots vinsten med kemoprevention avseende bröstcancerrisk, är implementeringen av denna strategi svår med tanke på avsaknad av överlevnadsvinst, risk för biverkningar och svårigheter att definiera högriskgrupper som är aktuella för kemoprevention. Vårdprogrammets rekommendation emot kemoprevention motverkar nuvarande rekommendationer från ASCO och US Preventive Services Task Force [65, 66]. ASCO rekommenderar att kemoprevention bör diskuteras till kvinnor med ökad risk för bröstcancer medan US Preventive Services Task Force rekommenderar att kliniker kan erbjuda kemoprevention till kvinnor med ökad risk för bröstcancer och låg risk för biverkningar. Anledningen till diskrepansen mellan vårdprogrammets rekommendation och amerikanska riktlinjer är en annorlunda värdering av patientnytta när överlevnadsvinst inte är konstaterad med kemoprevention.

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 7 Ärftlighet.

6.1 Mammografiscreening

Socialstyrelsen rekommenderar att alla kvinnor i åldern 40–74 år erbjuds screening för bröstcancer med mammografi var 18–24 månad. Se Screening för bröstcancer – Socialstyrelsens rekommendation.

Det nya nationella vårdprogrammet för bröstcancerscreening, se Kunskapsbanken, innehåller samlade rekommendationer för screeningprogrammets olika delar. Nationellt vårdprogram för bröstcancer tar vid om kvinnan selekteras för vidare utredning. Se Kapitel 8 Symtom och tidig utredning.

KAPITEL 7

Ärftlighet

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 känslighet för att upptäcka bröstcancer jämfört med mammografiscreening (++++), och ger möjlighet till ”downstaging” jämfört med mammografiscreening (+++).
- För kvinnor med en på ärftlig grund måttligt förhöjd bröstcancerrisk rekommenderas regelbunden mammografiscreening från en ålder om cirka 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 (+).
- Vid uppföljning före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst kan man för ökad känslighet 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 (++++).
- 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 (++++), för bärare av patogen variant i *BRCA2*: (+++).
- 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 eller utan omedelbar rekonstruktion hos bröstcancerpatient med patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* leder till en förbättrad överlevnad (+++).
- Riskreducerande salpingooforektomi hos kvinna med tidigare bröstcancer som är bärare av patogen variant i *BRCA1* leder till en kraftigt minskad risk att avlida (++++).
- För patienter med metastatisk *BRCA1/2*-associerad bröstcancer bör PARP-hämmare eller platinumbaserad cytostatikabehandling erbjudas som ett tidigt behandlingsalternativ (starkt vetenskapligt stöd för behandling med PARP-hämmare snarare än annan palliativ cytostatikabehandling med vinorelbin, capecitabin eller eribulin (++++), avsaknad av evidens (+) för tilläggsnytta avseende progressionsfri överlevnad i jämförelsen mellan PARP-hämmare och platinum.

7.1 Bakgrund

Upptäckten av *BRCA1*, *BRCA2* och andra ärftliga bröstcancerpredispositionsgener har i hög grad ökat förståelsen för och påverkat handläggningen av familjer och individer med bröst- och äggstockscancerärftlighet. Evidensläget är generellt starkast för åtgärder associerade med patogena varianter i *BRCA1* och *BRCA2*. I kapitlet (se tabell 2) 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. Utöver värdering av cancerrisk har förekomst av ärftlig variant även i ökande omfattning betydelse vid val av behandling och uppföljning för patienter med manifest cancer.

Kapitlet belyser i första hand konsekvenser av förhöjd bröstcancerrisk relaterat till ärftliga ”bröstcancergener”, men berör 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*.
För andra cancerrisker hänvisas dock i första hand till respektive nationellt vårdprogram, t.ex. NVP Äggstockscancer, epitelial.

Avseende förhöjd risk för cancer har man i internationella expertgrupper definierat tre risknivåer, där lätt förhöjd risk definieras som en förhöjd risk över populationsgenomsnittet men med en relativ risk < 2, måttligt förhöjd risk vid relativ risk 2–4 och starkt förhöjd risk vid relativ risk > 4. Dessa allmänna principer kan för bröstcancer approximeras till att måttligt förhöjd risk innebär en absolut livstidsrisk för en kvinna som uppgår till 20–30 %, och starkt förhöjd risk innebär över 30 % risk för bröstcancer [67, 68].

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 för den enskilda patientens aktuella cancer. Denna typ av utredning utförs med fördel vid behandlande enhet. Vid påvisad ärftlig patogen variant ska den testade individen eller en släkting erbjudas remiss till onkogenetisk mottagning för familjeutredning, vilket kan inkludera erbjudande om presymtomatisk testning till friska familjemedlemmar. Om genetisk analys utförs på tumörvävnad 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 känsligheten avseende identifikation av patogena varianter kan vara lägre vid analys av tumörvävnad jämfört med analys av DNA från blodprov eller annan normalvävnad.
2. **Familjeutredning** ska i första hand att bedöma den framtida risken att insjukna i cancer i en familj med känd eller misstänkt cancerärftlighet. Utredningen initieras vanligen 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 en onkogenetisk mottagning.

Patienter med cancer i bröst, äggstockar eller äggledare ska utfrågas avseende sin släktanamnes på både mödernet och fädernet. Kända bröstcancer-riskgener 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 avsnitt 7.2.1). Vid patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* och i viss mån andra gener (se tabell 2) 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 trippelnegativ bröstcancer finns en högre sannolikhet att finna en patogen variant även hos fall med insjuknandeålder över 60 år [69]. Fall av cancer i prostata och bukspottkörtel är också av särskilt intresse

eftersom dessa diagnoser förekommer i ökad frekvens hos individer bl.a. med patogen variant i *BRCA2*. Vid ärftlig patogen variant i *TP53* föreligger en association med (mycket) ungt insjuknande i HER2-positiv bröstcancer.

7.1.1 Molekylärgenetisk utredning

Förekomst diskuteras i mer detalj nedan. Vid genetisk rutinutredning vid misstänkt ärftlig bröstcancer utan känd bakomliggande orsak är det rimligt att innefatta generna *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D*, *STK11* och *TP53*, där evidensläget för patientnytta är starkast för *BRCA1, BRCA2, PALB2* och *TP53*.

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 rekommendation 7.2.1). 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 när 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 om möjligt på en individ med aktuell malignitet i den egna anamnesen, endast i undantagsfall kan man överväga primäranalys på en frisk släkting. I rekommendationerna avser ”bröstcancer” såväl invasiv bröstcancer som duktal cancer in situ (DCIS). ”Äggstockscancer” inkluderar äggledarcancer och primär peritoneal carcinomatos.

7.1.2 *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 ++++) [70-77].

I en stor prospektiv studie [77] som inkluderade 6 036 respektive 3 820 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 %).

Bröstcancer hos män: Risken för bröstcancer hos män är statistiskt förhöjd men med låga absoluta risker. För *BRCA1*-bärare uppgår risken vid 80 års ålder till cirka 0,4 % och för *BRCA2*-bärande män cirka 4 % [78].

Kontralateral bröstcancer observeras oftare hos *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationsbärare med bröstcancer än hos sporadiska fall (Starkt vetenskapligt underlag ++++). I en stor prospektiv studie anges incidensen 15 år efter första bröstcancerinsjuknande vid *BRCA1* till 40 % (95 % CI 35–45 %) och för *BRCA2* till 26 % (95 % CI 20–33 %). En annan prospektiv uppföljningsstudie (CARRIERS) anger risken efter 15 år till 29,2 % (95 % CI 21,2–40,2 %), respektive 23,0 % (95 % CI 16,5–32,2 %). Risken för kontralateral bröstcancer påverkas av ålder vid första bröstcancerinsjuknandet och är klart högre för kvinnor med premenopausal bröstcancer än postmenopausal bröstcancer. I CARRIERS-studien var antalet fall av kontralateral bröstcancer mycket lågt hos kvinnor som insjuknat i sin första bröstcancer ≥ 65 års ålder, ett fall hos 43 mutationsbärare som följts upp under 8–10 år [79-83].

Lokala återfall/ny primär bröstcancer efter bröstbevarande bröstcancerbehandling: Ett stort antal studier har påvisat en högre risk för ny bröstcancer efter bröstbevarande bröstcancerbehandling, incidenssiffrorna uppgår i dessa studier till mellan 12 och 49 % vid uppföljning upp till 15 år [84-89]. En metaanalys som inkluderar data från 23 observationella studier och 3 807 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, fjärråterfall eller dödlighet relaterat till behandlingsstrategi [90]. (Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++).

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 [76], där livstidsrisken till 80 års ålder att insjukna i prostatacancer har estimerats till cirka 27 % [78]. Det föreligger även en lätt ökad risk för pankreascancer hos *BRCA2*-mutationsbärare [78, 91, 92].

I den svenska SWEA-studien [93], där 4 622 kvinnor med misstänkt ärftlig bröst- och/eller äggstockscancer erbjöds bred paneltestning, observerades patogena varianter i *BRCA1* i cirka 6 % och BRCA2 i cirka 3 % av de

undersökta individerna. Generna *BRCA1* och *BRCA2* **bör** ingå i genetisk rutinutredning vid misstänkt ärftlig bröstcancer.

7.1.3 *PALB2*

I en analys som inkluderade 524 familjer med patogena varianter i *PALB2* beräknades den absoluta kumulativa bröstcancerrisken för kvinnor till 53 % (95 % CI 44–63 %) till 80 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. Risken för bröstcancer hos män skattades i studien icke signifikant förhöjd. Man observerade vidare en förhöjd risk för ovarialcancer som i absoluta tal uppgick till 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 en nära släkting med äggstockscancer har en högre risk. Vidare observerades en lätt förhöjd risk för pankreascancer hos *PALB2*-mutationsbärare som uppgick till 2–3 % (95 % CI 1–4 %) [94] (Starkt vetenskapligt underlag avseende ökad bröstcancerrisk hos mutationsbärare, *PALB2* ++++) (Måttligt starkt underlag avseende ökad ovarialcancerrisk hos mutationsbärare *PALB2* +++).

Bärare av patogen variant i *PALB2* som behandlats för premenopausal östrogenreceptornegativ bröstcancer har en kraftigt ökad risk för kontralateral bröstcancer som i en stor studie uppgick till 35,5 % (95 %CI 15,0–84,0) inom tio år. Antalet östrogenreceptorpositiva fall i denna studie var relativt lågt, men man uppskattade risken för kontralateral bröstcancer i denna subgrupp klart lägre (1,9 %, 95 % CI 0,3–13,1 oavsett menopausstatus) [83].

I SWEA-studien [93] sågs patogena varianter i *PALB2* i drygt 0,8 % av de undersökta individerna. *PALB2* **bör** ingå i genetisk rutinutredning vid misstänkt ärftlig bröstcancer.

7.1.4 *TP53*

Patogena varianter i *TP53* har associerats med Li-Fraumeni syndrom, vilket innebär 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. På senare år har också beskrivits ett hereditärt *TP53*-relaterat cancersyndrom som inte uppfyller Li-Fraumeni-kriterier [95]. Patogena varianter i *TP53* uppstår relativt ofta *de novo*, vilket innebär att en individ med *TP53*-mutation kan sakna släkthistoria [96, 97], men man bör också notera att eftersom varianter i *TP53* ofta kan förekomma somatiskt muterade, inklusive vid CHIP (Clonal

Hematopoiesis of Indeterminate Potential), bör alltid ett fynd i blodprov bekräftas via analys av annan vävnad (hudbiopsi) eller via segregationsanalys innan status som ärftlig variant fastställs [93].

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.

I SWEA-studien [93] sågs patogena varianter i *TP53* i knappt 0,6 % av de undersökta individerna. *TP53* bör ingå i genetisk rutinutredning vid misstänkt ärftlig bröstcancer, särskilt för kvinnor som insjuknar före 45 års ålder.

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

Patogena varianter i övriga kända högpenetranta bröstcancerassociserade 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 i samråd med onkogenetisk mottagning med specialistkunskap kring ovanliga cancersyndrom.

Patogena varianter i *CDH1* associeras med förhöjd risk för lobulär bröstcancer och diffus ventrikelcancer [96, 98].

Patogena varianter i *PTEN* kopplas 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 [96, 99].

Patogena varianter i *STK11* medför 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 [96, 100].

I den svenska SWEA-studien förekom patogena varianter i dessa gener i en mycket låg andel av de undersökta individerna: *CDH1* 0,1 %, *PTEN* 0,02 % och inte en enda patogen *STK11*-variant identifierades i kohorten av 4 622 analyserade kvinnor [93]. På grund av att patogena varianter i dessa gener är så ovanliga och eftersom en erfaren genetiskt kunnig läkare ofta kan identifiera dessa tillstånd anges den lägre rekommendationen avseende inklusion i genetisk rutinutredning vid bröstcancerärftlighet, d.v.s. *CDH1*, *PTEN* och *STK11* **kan** ingå i utredningen, men vi avstår från den starkare **bör**-rekommendationen.

7.1.6 Genetiska varianter associerade med måttligt förhöjd bröstcancerrisk

7.1.6.1 *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C* och *RAD51D*

Ett flertal gener har identifierats de senaste åren där patogena varianter kopplats till en måttligt förhöjd risk att insjukna i bröstcancer. För många av dessa gener är evidensläget fortfarande oklart, och i dagsläget bör flertalet av dessa gener inte ingå i kliniska genpaneler [67, 101]. 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), tillräckliga data för att med rimlig säkerhet kunna uttala sig om den associerade cancerrisken [102, 103], oaktat att specifika data om effekt av riktade åtgärder i dessa fall är bristfälliga (se även tabell 2).

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 [81, 102-105]. Liksom för andra bröstcancerassocierade gener modifieras dock risken av familjebilden, 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 % [106]. I de två fall-kontroll-studierna BRIDGES och CARRIERS sågs en association främst med ER-positiv bröstcancer för *ATM* och *CHEK2*, medan *BARD1, RAD51C* och *RAD51D* tydligare kopplades till ER-negativ inklusive trippelnegativ bröstcancer [102, 103]. Samma bild sågs också i den svenska SWEA-studien [93].

I en stor prospektiv studie av risk för kontralateral bröstcancer sågs ingen signifikant riskökning hos kvinnor med *ATM*-variant jämfört med kvinnor utan identifierad patogen variant [83]. För kvinnor med bröstcancer och heterozygot bärarskap av den relativt vanligt förekommande foundermutationen *CHEK2* c.1100del (även kallad 1100delC) finns evidens talande för en mer allvarlig prognos samt en högre risk för kontralateral bröstcancer jämfört med fall som inte bär denna variant [107]. Den kontralaterala bröstcancerrisken beräknades i en studie som inkluderade olika trunkerande varianter till 11,8 % (95 % CI 6,4–21,7) 15 år efter diagnos, men var klart högre för premenopausala kvinnor (20,5 %) i synnerhet efter en östrogenreceptorpositiv bröstcancer (22,9 %) än för postmenopausala kvinnor 6,7 % (95 % CI 2,5–18,1) [83]. I mycket ovanliga fall ses homozygot bärarskap av *CHEK2* c.1100del, och risken för kvinnlig bröstcancer är då sannolikt jämförbar med *BRCA1/2*-mutationsbärare [108].

De uppskattade bröstcancerriskerna enligt ovan gäller för trunkerande patogena varianter. Missense-varianter (aminosyrautbyten) är oftast associerade med en så låg bröstcancerrisk att det saknar klinisk relevans, något som bland annat visats för den vanligt förekommande *CHEK2* I157T [109]. 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 [105, 110]. Det finns även en missense-variant *CHEK2* c.349A>G, p.(Arg117Gly) som nyligen i metaanalyser påvisats ha en risk i samma nivå som proteintrunkerande varianter i samma gen [111-113].

Andra cancerrisker: Patogena varianter i *RAD51C* och *RAD51D* har associerats med en livstidsrisk för äggstockscancer som uppgår till cirka 10–15 % till 80 års ålder [114], men kan vara högre vid samtidiga fall av äggstockscancer i familjen. Heterozygot bärarskap av patogena varianter i *ATM*, *BARD1* eller *CHEK2* har i dagsläget inte associerats med kliniskt relevant förhöjda cancerrisker utöver bröstcancer hos kvinnor (se tabell 2).

I den svenska SWEA-studien [93] sågs trunkerande patogena varianter i *ATM* i cirka 1,6 %, *BARD1* 0,45 %, *CHEK2* 3,5 %, *RAD51C* 0,54 % och *RAD51D* 0,15 % av de inkluderade kvinnorna. Dessa gener **kan** ingå i genetisk rutinutredning vid misstänkt ärftlig bröstcancer. Anledningen till den svagare rekommendationen är att det ännu råder osäkerhet avseende vilken nytta utökade kontrollprogram gör vid måttligt förhöjd risk för bröstcancer.

7.1.6.2 Varianten *BRCA1* c.5096G>A, p.Arg1699Gln (R1699Q)

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 [115].

7.1.6.3 NF1

Patogena varianter 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 (se tabell 2). Kvinnor med *NF1*-mutation har sannolikt en måttligt 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) [96, 116]. Eftersom riskestimatet är osäkert, och eftersom diagnosen *NF1* typiskt misstänks utifrån andra kliniska tecken än bröstcancer, rekommenderas **inte** att *NF1* ingår i genetisk rutinutredning vid bröstcancerärftlighet. Vid misstanke om neurofibromatos typ 1 bör patienten utredas via klinisk genetik.

7.2 Utredning av misstänkt ärftlighet

7.2.1 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 pankreascancer.
- 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 pankreascancer.

- Trippelnegativ bröstcancer oavsett insjuknandeålder.
- Bröstcancer hos man oavsett ålder.
- Äggstockscancer inklusive äggledarcancer och primär peritoneal carcinomatos (icke-borderline) oavsett ålder.
- Kriterier uppfyllda för annat ärftligt syndrom där bröst- eller äggstockscancer ingår, se avsnitt 7.3.2.
- I fall där positivt utfall av en genetisk analys skulle ha omedelbar betydelse för behandling av patient med manifest cancer.

**) Även duktal cancer in situ (DCIS) räknas som bröstcancer.*

7.2.2 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 (se tabell 2) påvisas kan man erbjuda presymtomatisk testning i familjen efter noggrann genetisk vägledning.
- Utgående från den förhöjda äggstockscancerrisken kan presymtomatisk testning även erbjudas i familjer med patogen variant i *RAD51C* och *RAD51D* (se Nationellt vårdprogram Äggstockscancer, epitelialnatione 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.

7.2.3 Cancergenetisk utredning

Cancergenetisk utredning syftar till att identifiera individer med en jämfört med 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 föreslås innefatta generna *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D*, *STK11* och *TP53*, där evidensläget för patientnytta är starkast för *BRCA1, BRCA2, PALB2* och *TP53* (se avsnitt 7.1.2, 7.1.3 samt tabell 2).

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) [117]. Endast varianter av grad 4–5 kan användas för kliniska beslut. Observera också att detta klassifikationssystem endast beskriver association mellan genetiskt fynd och sjukdom (fenotyp), inte klinisk relevans (i detta fall främst risknivå för bröstcancer). 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 behandlingsbeslut. 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 uppskattas även med hjälp av epidemiologiska riskmodeller. Om det är aktuellt rekommenderas i första hand CanRisk, www.canrisk.org [118], 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 eftersom den används i en situation där diagnoser ej verifierats och i populationer utanför de som ligger till grund för modellen. En specifik komponent som kan integreras i CanRisk är s.k. polygena risk scores (PRS), som utgör ett sammanslaget mått på ett flertal samverkande genetiska faktorer som är vanliga i den allmänna befolkningen (polymorfier), där forskning talar för att detta mått kan påverka riskbedömning både för bärare av mer

högpenetranta genetiska varianter och för kvinnor utan sådant genetiskt fynd. Det bör dock påpekas att nyttan av PRS ännu inte validerats i prospektiva studier, och vi avråder i samstämmighet med internationella rekommendationer tills vidare från användandet av PRS utanför kliniska studier.

Kontralateral bröstcancer kan uppstå efter misstänkt 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.

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 familjer 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. Kvinnor med påvisad patogen variant 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 föreligga ett cancersyndrom som inte analyserats i utförd genetisk rutinutredning, 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 s.k. 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 obligatorisk inför riskreducerande kirurgi.

Vid förekomst av patogen variant i gen kopplad till en måttligt förhöjd bröstcancerrisk är beslut om presymtomatisk testning svårare, eftersom positivt fynd inte alltid påverkar den kliniska handläggningen. Presymtomatisk testning ska ske vid onkogenetisk mottagning.

7.3 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 *CDH1, PTEN, STK11* och *TP53*, se särskilda rekommendationer enligt tabell 2)

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-MRT upp till cirka 55 års ålder (starkt vetenskapligt underlag ++++ för ökad känslighet med MRT jämfört med mammografi, måttligt starkt underlag +++ för att tillägget av MRT leder till tumörkrympning 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 inte 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:

a) *BRCA1* 35–40 års ålder (starkt vetenskapligt underlag ++++ för reduktion av risk att avlida efter riskreducerande salpingoforektomi hos bärare av patogen variant i *BRCA1*).

b) *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 för 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 av effekt av MHT på bröstcancerrisk).
- Manliga bärare av patogen variant i *BRCA2* ska erbjudas prostatacancerscreening från 40 års ålder tills kurativt syftande behandling inte längre skulle vara aktuell vid diagnos av prostatacancer, se Nationellt vårdprogram för prostatacancer för fördjupat resonemang (begränsat vetenskapligt underlag ++ avseende effekt på överlevnad av riktad prostatacancerscreening).

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

- Årlig bilddiagnostik (bröst) från cirka 5 år före yngsta insjuknande i familjen eller senast från 40 till 60 års ålder, förlängd årlig screening upp till och med 74 års ålder kan övervägas om det motiveras av familjehistorien (otillräckligt vetenskapligt underlag för evidens för nytta avseende åtgärd utöver populationsscreening +). Dessa undersökningar kan genomföras inom screeningmekanismen.
- Vid uppföljning före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst kan man, för ökad känslighet, komplettera med till exempel ultraljud (svagt vetenskapligt underlag för tilläggsnytta av ultraljud till mammografiscreening ++).
- För bärare av patogen variant i *RAD51C* och *RAD51D* jämte *BRCA1*-varianten 5096G>A, p.Arg1699Gln (R1699Q) som har nedsatt penetrans kan riskreducerande salpingooforektomi tidigast 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 dödlighet 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 främst från det som rekommenderas hos *BRCA1/2*-mutationsbärare. Rekommendationer för bärare av mutationer i bröstcancerassocierade gener sammanfattas i tabell 2.

Tabell 2. I tabellen, som är modifierad från NCCN Guidelines (Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic, version 3,2023) [96], sammanfattas risknivå avseende cancer för patogena varianter i bröstcancerassocierade gener, samt förslag till uppföljning. Observera att inklusion av en gen i denna lista inte innebär en rekommendation avseende huruvida testning bör utföras.

Gen	Bröstcancerrisk, handläggning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
ATM	Måttligt förhöjd risk (ER+ bröstcancer) för trunkerande varianter och vissa specifika missensevarianter. Bröstuppföljning i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Lätt förhöjd risk för äggstockscancer, inga evidens för klinisk nytta av profylaktiska åtgärder.	Sannolikt lätt till måttligt förhöjd risk för pankreascancer, inga evidens för klinisk nytta av profylaktiska åtgärder. Se Nationellt vårdprogram Bukspottkörtelcancer.
BARD1	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer) för trunkerande varianter. Bröstuppföljning i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Ingen känd ökad risk.	
BRCA1	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan.	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan samt Nationellt vårdprogram Äggstockscancer, epitelial.	Pankreas lätt förhöjd risk, osäkra evidens för nytta av profylaktiska åtgärder. För handläggning se Nationellt vårdprogram Bukspottkörtelcancer.
BRCA2	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan.	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan samt Nationellt vårdprogram	Pankreas lätt till måttligt förhöjd risk, prostata måttligt till starkt förhöjd risk. För handläggning se ovan samt Nationellt vårdprogram Prostatacancer respektive

Gen	Bröstcancerrisk, handläggning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
		Äggstockscancer, epitelial.	Nationellt vårdprogram Bukspottkörtelcancer.
CDH1	Sannolikt starkt förhöjd risk för lobulär bröstcancer (osäkra riskestimat). Uppföljning med mammografi + MRT bröst från 30 års ålder. Riskreducerande mastektomi kan övervägas.	Ingen känd ökad risk.	Diffus ventrikelcancer. Handläggning enligt NVP matstrups- och magsäckscancer och PM Ärftlig ventrikel-cancer av NAG ärftlig cancer: https://sfmg.se/dokument/riktlinjer/
CHEK2	Måttligt förhöjd risk (ER+ bröstcancer) för trunkerande varianter och vissa specifika missensevarianter. Bröstuppföljning i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Ingen känd ökad risk.	Lätt förhöjd risk för kolorektalcancer. Ev. koloskopikontroller endast utgående från familjehistorien.
NF1	Sannolikt måttligt förhöjd risk, med en tydlig riskökning främst i intervallet 30–50 år (osäkra riskestimat). Handläggning enligt separata riktlinjer.	Ingen känd ökad risk.	Neurofibromatos typ 1. Handläggning enligt separata riktlinjer av Arbetsgruppen för pediatrisk genetik: https://sfmg.se/dokument/riktlinjer/
PALB2	Starkt förhöjd risk. Årlig bilddiagnostik inkluderande MRT från 30 års ålder. Riskreducerande mastektomi kan övervägas.	Måttligt förhöjd ovarialcancerrisk (5 % generellt, 9 % för döttrar till kvinna med ovarialcancer). Riskreducerande salpingooforektomi kan övervägas vid 50–55 års ålder. Nationellt vårdprogram Äggstockscancer, epitelial.	Sannolikt lätt till måttligt förhöjd risk för pankreascancer, inga evidens för klinisk nytta av profylaktiska åtgärder. Se Nationellt vårdprogram Bukspottkörtelcancer.
PTEN	Sannolikt starkt förhöjd risk (osäkra riskestimat). Uppföljning med mammografi + MRT bröst från 30–35 års ålder, eller 5–10 år före yngsta fallet i familjen. Riskreducerande mastektomi kan övervägas.	Ingen känd ökad risk.	*PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS, Cowdens syndrom). Handläggning enligt europeiska riktlinjer [119]. Aktuella diagnoser inkluderar: livmoderkroppscancer, sköldkörtelcancer, kolorektalcancer och njurcancer.

Gen	Bröstcancerrisk, handläggning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
RAD51C	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer) för trunkerande varianter. Bröstuppföljning i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Måttligt förhöjd ovarialcancerrisk (minst 10 % livstidsrisk), riskreducerande salpingooforektomi kan övervägas vid 50–55 års ålder. Se Nationellt vårdprogram Äggstockscancer, epitelial.	
RAD51D	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer) för trunkerande varianter. Bröstuppföljning i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Måttligt förhöjd ovarialcancerrisk (minst 10 % livstidsrisk), riskreducerande salpingooforektomi kan övervägas vid 50–55 års ålder. Se Nationellt vårdprogram Äggstockscancer, epitelial.	
STK11	Sannolikt starkt förhöjd risk (osäkra riskestimat). Uppföljning med MG + MRT bröst från 25 års ålder. Riskreducerande mastektomi kan övervägas.	Förhöjd risk för icke-epitelial äggstockscancer.	Peutz-Jeghers syndrom. Handläggning enligt separata riktlinjer, se [120]. Aktuella diagnoser inkluderar: kolorektal cancer, ventrikelcancer, tunntarmscancer, pankreascancer, gynekologisk cancer och testikelcancer.
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. ** 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.*	Ingen säkert ökad risk.	Li-Fraumeni syndrom och hereditärt TP53-relaterat cancer-syndrom. Handläggning i första hand inom ramen för klinisk uppföljningsstudie, enligt europeiska guidelines samt dokument av NAG ärftlig cancer: www.sfmg.se/dokument/riktlinjer/

7.3.1 Bilddiagnostik

7.3.1.1 Mammografi

Inbjudan till mammografiscreening av kvinnor över 50 års ålder kan under gynnsamma omständigheter minska bröstcancerdödligheten med upp till 30 % [57, 121] (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 känslighet hos mammografi generellt sett är lägre [122]. 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 [123-125].

7.3.1.2 Ultraljud och magnetresonanstomografi

Ultraljudsundersökning som tillägg till mammografiscreening medför en något ökad känslighet när det gäller att finna bröstcancer, framför allt hos kvinnor med mammografiskt täta bröst [122, 126] (Måttligt starkt underlag +++). Ett antal studier av magnetresonanstomografi (MR) talar för att denna metod erbjuder en markant ökad känslighet 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 [127]. Av redovisade cancerfynd i dessa studier har majoriteten diagnostiserats i stadium 0 eller 1 [128-133], och i en icke-randomiserad jämförande studie observerades att kvinnor med ärftlig risk som undersöktes med MRT i tillägg till MG hade 70 % lägre risk att diagnostiseras med bröstcancer i stadium 2 eller högre [134] (Måttligt starkt underlag +++). För review, se Warner 2018.

7.3.2 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) [135, 136], 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 och Nationellt vårdprogram för äggstockscancer.

Ett flertal äldre 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) [137-139]. I en aktuell prospektiv studie estimerades livstidsrisken till 80 års ålder att insjukna i prostatacancer till cirka 27 % [78] för *BRCA2*-bärare, medan ingen riskökning för prostatacancer påvisades för *BRCA1*-bärande män. Män med patogen variant i *BRCA2* ska i enlighet med Nationellt vårdprogram för prostatacancer rekommenderas PSA-screening från 40 års ålder, se Nationellt vårdprogram för prostatacancer [140].

En ökad risk för pankreascancer är beskriven hos bärare av patogen variant i *BRCA2* [91], den absoluta risken är dock låg [78], och nytta av screeningåtgärder är inte etablerade, se Nationellt vårdprogram för bukspottkörtelcancer [141].

7.3.3 Riskreducerande kirurgi

Vid riskreducerande eller profylaktisk mastektomi (PM) erbjuds 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 [142-145]. En systematisk översikt anger effekten till att motsvara en HR på 0,114 (95 % CI 0,042–0,317) [146] (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) [147]. En riskreducerande mastektomi med eller utan 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. En systematisk översikt värderar kostnadseffektiviteten vid riskreducerande mastektomi hos cancerfriska kvinnor med ärftlig patogen variant i gen som leder till en starkt förhöjd risk för bröstcancer [148]. Underlag för att rekommendera detta saknas för individer med en måttligt förhöjd bröstcancerrisk, men kan övervägas baserat på en individuell nytta-riskvärdering. För detaljer kring rekonstruktion i samband med riskreducerande kirurgi, se avsnitt 13.8 Rekonstruktiv kirurgi.

7.3.4 Medicinsk prevention

P-pillerbruk 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 [149]. En metaanalys av sex studier som inkluderade högriskindivider (*BRCA*-bärare och individer med hög ovarialcancerrisk) visade ett liknande resultat [150], 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). I absoluta tal torde denna riskökning vara av marginell betydelse för yngre kvinnor <30 års ålder, även de som är mutationsbärare, men effekten avseende ovarialcancerrisken är fördelaktig för mutationsbärarna.

7.4 Handläggning av bröstcancerpatienter med patogen variant i högpenetrant bröstcancergen

7.4.1 Riskreducerande kirurgi

Rekommendationer för individ med bröstcancerdiagnos

- I samband med bröstcancerdiagnos hos kvinna med patogen variant i *BRCA1, BRCA2, PALB2* eller annan starkt förhöjd bröstcancerrisk: Information om möjlighet till mastektomi som alternativ till bröstbevarande behandling.
- Kvinna med patogen variant associerad med starkt förhöjd bröstcancerrisk efter tidigare bröstcancerdiagnos: Möjlighet till kontralateral (bilateral) mastektomi med eller utan 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 (+).

- Beträffande medicinsk behandling vid spridd och tidig *BRCA1*- och *BRCA2*-associerad bröstcancer, var god se respektive kapitel om medicinsk behandling.

7.4.1.1 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 med patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* som tidigare opererats för bröstcancer, ser man i en systematisk översikt en signifikant minskad risk att insjukna i kontralateral bröstcancer (RR 0,072, 85 % CI 0,035–0,148), och en minskad generell dödlighet (HR 0,512, CI 0,358–0,714) (Starkt vetenskapligt underlag ++++) [151, 152]. 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.

Individer med negativ molekylärgenetisk undersökning avseende gener förenade med en starkt 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 7.2.3 Cancergenetisk utredning), 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 patogen variant 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* eller *RAD51D* saknas specifik evidens för nytta avseende kontralateral riskreducerande bröstkirurgi, men kan på en individuell basis diskuteras, t.ex. för kvinnor med trunkerande *CHEK2*-variant och prognostiskt gynnsam premenopausal bröstcancer, i synnerhet vid tidigt insjuknande. 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 CanRisk eller annan objektiv modell samt prognosen efter tidigare cancerdiagnos.

7.4.1.2 Bröstbevarande kirurgi vs mastektomi vid ärftlig bröstcancer

Man såg 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, sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad [153]. De absoluta risknivåerna har efter 10 år redovisats ligga på mellan 12 och 41 %, vilket kan jämföras med 4–24 % hos sporadiska kontroller [154]. 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.

7.4.1.3 Riskreducerande salpingooforektomi i samband med ärftlig bröstcancerrisk

Riskreducerande salpingooforektomi hos tidigare bröstfriska

En riskreducerande salpingooforektomi (SOE) minskar effektivt risken för att insjukna i äggstockscancer [136, 155, 156] (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 (4–5 % efter 20 års uppföljning). [145, 157]. Vid riskreducerande operation är det av största vikt att äggledarna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för tumörutvecklingen [158]. Kvinnor med patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* rekommenderas riskreducerande salpingooforektomi snarare än ovarialcancerscreening med gynekologiska undersökningar. Dessa kvinnor ska ha tillgång till adekvat kompetens för att diskutera konsekvenser av ingreppet liksom val av tidpunkt för dess utförande. 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, för detaljer se Nationellt vårdprogram äggstockscancer, epitelial [156, 158-160]. En metaanalys av publicerade data ger en sammanslagen effekt som motsvarar 65 % dödlighetsreduktion (RR 0,35, 95 % CI 0,19–0,64). En Cochrane-genomgång gav en liknande effekt avseende överlevnad efter en riskreducerande salpingooforektomi baserat på data från 3 studier och 2 548

kvinnor med *BRCA1* eller *BRCA2* mutation: HR 0,32, (95 % CI 0,19–0,54, P < 0,001) [161, 162] (starkt vetenskapligt underlag ++++ avseende reduktion i äggstockscancerincidens, måttligt starkt vetenskapligt underlag +++ avseende dödlighetsreduktion).

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) [163]. Det är lämpligt att kvinnor som genomgått prematur menopaus genom riskreducerande kirurgi informeras om risk för nedsatt benhälsa och erhåller råd om vikten av fysisk aktivitet och ev. rökstopp, samt erbjuds uppföljning av bentätheten ett par år efter genomförd kirurgi.

Riskreducerande salpingooforektomi efter tidigare bröstcancerdiagnos
En systematisk översikt och metaanalys som inkluderade fyra observationsstudier anger en relativ reduktion i dödlighet oavsett orsak som motsvarar en 57 % reduktion (RR 0,43, 95 % CI 0,32, 0,59) [161] (starkt vetenskapligt underlag för reduktion av dödlighet efter riskreducerande salpingooforektomi hos patient med tidigare *BRCA*-associerad bröstcancer).

7.4.2 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 [164, 165].
Tre prospektiva randomiserade studier visar en förlängd progressionsfri överlevnad vid behandling med PARP-hämmare jämfört med annan palliativ cytostatikabehandling [166-168].

I en studie har man även sett en förbättrad totalöverlevnad efter ett års adjuvant behandling med PARP-hämmaren olaparib efter avslutad konventionell neo/adjuvant cytostatikabehandling till *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationsbärare [169].

För en beskrivning av nuvarande evidens samt rekommendationer kring PARP-hämmare vid BRCA1/2-associerad bröstcancer, läs 15.5.2 och 19.3.3.3.

KAPITEL 8

Symtom och tidig utredning

Sammanfattning av symtom och tidig utredning

- Det vanligaste symtomet vid bröstcancer är en knöl i bröstet.
- Den kliniska undersökningen vid symtom som kan tyda på bröstcancer omfattar riktad anamnes, inspektion och palpation av brösten och regionala lymfkörtelstationer.
- Om kriterier för välgrundad misstanke för bröstcancer uppfylls ska patienten remitteras för mammografi enligt standardiserat vårdförlopp (SVF).
- Vid nytillkomna knölar hos kvinnor som är 30 år och yngre utan ärftlighet bör benigna tillstånd framför allt övervägas eftersom bröstcancer är mycket ovanligt i denna grupp.
- Om patienten har symtom som inte uppfyller kriterier för SVF bör utredning ske frikostigt, men med normal prioritet.

8.1 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 vis inger misstanke om att det föreligger något avvikande. Sekretion (vätskning) från bröstvårtan är ett annat vanligt symtom som föranleder att kvinnor söker konsultation. Vid blodtillblandad vätska eller ensidig serös sekretion bör utredning ske. Ojämnheter, apelsinskalsliknande hud (”peau d´orange”) eller hudrodnad kan också vara symtom på bröstcancer. Suspekt knöl i ena armhålan hos en kvinna samt nytillkommen indragen bröstvårta ska utredas med mammografi. Nytillkommet ensidigt eksem eller sårbildning på bröstvårtan bör även utredas, se Standardiserat vårdförlopp 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.

8.2 Klinisk undersökning

I den kliniska undersökningen ingår anamnes som tar upp ärftlighet för bröstcancer och äggstockscancer, senaste mammografiundersökningen, 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 med patienten i sittande och liggande position samt palpation av regionala lymfkörtelstationer. Palpationsfynd beskrivs i termer av konsistens, läge och storlek, helst i millimeter. En mjuk, ruckbar och välavgränsad knöl talar mer för en benign knöl jämfört med en hård och icke-mobil knöl som talar mer för en malign knöl. En snabb tillväxt oberoende av menscykeln kan även tala för malign knöl.

8.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande fynd vid klinisk undersökning. Välgrundad misstanke föreligger också efter samtal mellan patienten och läkare eller sjuksköterska med kompetens inom bröstcancervården:

- malignitetssuspekt knöl* i bröstet
- malignitetssuspekt knöl* i armhålan hos kvinnor
- ändrad kontur på bröstet, utan annan uppenbar orsak
- nytillkommet indragen bröstvårta
- rodnad eller svullnad på huden över bröstet utan annan förklaring
- blodig sekretion från enstaka mjölkgång
- ensidigt eksem på bröstvårtan
- sårbildning på bröstvårtan eller i anslutning till bröstkörtlarna
- nytillkommen apelsinskalsliknande hud
- fynd vid bilddiagnostik talande för bröstcancer (kod 4–5)
- histopatologiskt fynd talande för bröstcancer.

** Ett palpationsfynd (knöl) som inte uppenbart har en annan naturlig orsak ska betraktas som malignitetssuspekt. Med tanke på den låga incidensen av bröstcancer hos kvinnor under 30 års ålder bör man i denna bedömning särskilt väga in differentialdiagnoser.*

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

8.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Patienter som inte uppfyller kriterier för välgrundad misstanke men som har en förändring i bröstet som bör utredas, ska utredas med mammografi och/eller ultraljud med eventuell punktion men med normal prioritet. Med tanke på den låga incidensen av bröstcancer hos kvinnor under 30 års ålder (se figur 3) utan ärftlighet, bör man vid bedömning av knölar hos dem särskilt väga in godartade differentialdiagnoser.

KAPITEL 9

Diagnostik

Rekommendationer

- Diagnostiken av bröstförändringar bygger på så kallad trippeldiagnostik, vilket innebär klinisk undersökning, bilddiagnostik samt cytologi eller vävnadsbiopsi (++++).
- Om någon av de tre undersökningarna inger malignitetsmisstanke ska fallet diskuteras på en multidisciplinär konferens för fortsatt åtgärd (++++).
- Om individen är under 25 år kan ultraljudsundersökning vara ett förstahandsval. Är individen mellan 25 och 30 år kan reducerat antal mammografiprojektioner övervägas (++++).
- Preoperativ MRT kan övervägas vid svåravgränsade tumörer (med mammografi/tomosyntes och ultraljud), vid misstanke om multifokalitet, vid invasiv lobulär cancer, samt hos kvinnor under 60 år när en storleksdiskrepans > 1 cm föreligger mellan ultraljud och mammografi/tomosyntes och där behandlingsbeslut kan påverkas (+++).
- 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.

9.1 Trippeldiagnostik

Diagnostiken av bröstförändringar bygger på så kallad trippeldiagnostik, vilket innebär klinisk undersökning, bilddiagnostik samt cytologi eller vävnadsbiopsi.

9.2 Bilddiagnostik

9.2.1 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). En klinisk mammografi utgörs av tre projektioner (kraniokaudal-, mediolateral-oblik- samt lateralprojektion). Utöver dessa kan man använda specialprojektioner såsom konförstoring vid kalk, fokal

kompression, vinklade bilder, axillbilder samt s.k. Eklunds teknik (push-back) vid implantat. Dessa väljs beroende på typ av förändring eller kliniska fynd som utreds.

Det finns inga absoluta kontraindikationer för mammografiundersökning, men om individen är under 25 år kan ultraljudsundersökning i stället vara ett förstahandsval. Är individen mellan 25 och 30 år kan reducerat antal mammografiprojektioner övervägas.

I Sverige används ett femgradigt kodsystem sedan mer än 30 år tillbaka, där man under senare tid lagt till kod 0 och 6:

0. Otillräckligt bildmaterial.
1. Normalt fynd.
2. Benignt fynd.
3. Ospecifikt fynd, utredningsfall.
4. Malignitetsmisstänkt fynd.
5. Malignt fynd.
6. Verifierad malignitet.

Vid palpabel cancer är mammografi falskt negativ i 15 till 33 % av fallen, risken ökar vid högre mammografisk täthet [170, 171]. Uppgifter om diagnostiska metoders känslighet (sensitivitet) beror på vilken referensstandard man jämför med. Teoretiskt ska jämförelse ske med fullständig biologisk kunskap om cancer finns i bröstet vid tidpunkt för undersökning eller ej. Detta är inte praktiskt görligt, och därför sker jämförelse istället med alternativa detektionsmetoder. Mammografins känslighet uppskattas till 70 % om man jämför screeningupptäckt cancer med intervallcancer som utgör cirka 30 % av cancer hos screeningdeltagare. Mammografins känslighet uppskattas till cirka 30 % om man istället jämför med MR som detektionsmetod, då mammografi endast upptäcker cirka en av tre cancrar som upptäcks med MR vid samma tidpunkt. Det kan alltså, trots en helt normal mammografiundersökning, finnas en cancer i bröstet. Diffust växande cancrar, framför allt av lobulär typ, kan vara svåra att diagnostisera mammografiskt. Brösttomosyntes (3D-mammografi) används kliniskt på de flesta 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 solida icke-förkalkade förändringar (särskilt stråliga förändringar samt s.k. arkitektonisk distorsion) eller med diffusa kliniska fynd och kan till stora delar ersätta specialprojektioner med mammografi. Antal och typ av tomosyntesprojektioner vid upparbetning avgörs beroende på vilken sorts fynd som utreds och i relation till övrig bilddiagnostik som utförts. När det gäller

detektion och karaktärisering av mikroförkalkningar är tomosyntes lika bra som mammografi, men inte uppenbart bättre. Vid selektionsutredning av mikroförkalkningar är konförstoring med mammografi förstahandsmetod enligt klinisk praxis. Generellt finns få studier avseende användning av tomosyntes vid klinisk upparbetning. På EU-nivå rekommenderas användning av tomosyntes istället för kompletterande mammografiprojektioner vid utredning av misstänkta förändringar hos kvinnor återkallade från screening med tanke på högre känslighet och minskad andel falskt positiva fynd [172].

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.

9.2.2 Ultraljud

Ultraljud kan vara förstahandsmetod för kvinnor som är under 25 år. Ultraljud används för upparbetning av de flesta mammografiska fynd, likaså vid suspekt kliniskt fynd utan mammografisk korrelation vid svårbedömd mammografi. När malignitet ej kan uteslutas i bröstet (kod 4 till 5 kliniskt eller bilddiagnostiskt) bör bilateral undersökning, inklusive axiller, alltid genomföras och eventuella avvikande fynd punkteras för cytologisk/histopatologisk diagnos. Vid kod 3 kan det övervägas att inte genomföra ultraljud på kontralaterala sidan, särskilt vid lättbedömd mammografi. Mellan 2 till 4 % av palpabel cancer detekteras inte trots kombination av mammografi och ultraljud [173, 174]. Därför bör man vid palpabel knöl utan korrelerande bilddiagnostiska fynd utföra palpationsledd punktion.

9.2.3 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 kvinnor med genetiska punktmutationer med hög penetrans eller som medför ökad känslighet för joniserande strålning, samt kvinnor med en ärftlig överrisk för bröstcancer enligt vårdprogrammets rekommendationer, var god se Kapitel 7 Ärftlighet.

Den högre känsligheten med MRT kan ge en bättre kartläggning av tumörutbredning, multifokalitet samt synkron kontralateral bröstcancer som kan ha betydelse för behandlingsval. God erfarenhet vid MRT-tolkning minskar risken för falskt positiva fynd och utredningar.

Enligt European Society of Breast Cancer specialists (EUSOMA) riktlinjer [175] samt ESMO:s riktlinjer [176] rekommenderas preoperativ MRT framför allt vid svåravgränsade tumörer (med mammografi/tomosyntes och ultraljud), vid invasiv lobulär cancer samt hos kvinnor under 60 år när en storleksdiskrepans > 1 cm föreligger mellan ultraljud och mammografi/tomosyntes och där behandlingsbeslut kan påverkas (måttligt starkt underlag +++). Om det, av resursskäl eller på grund av kontraindikation inte är möjligt att genomföra undersökning med MRT, kan kontrastförstärkt mammografi övervägas som alternativ.

Det är en utmaning att genomföra studier som direkt visar att preoperativ MRT-undersökning påverkar överlevnaden, eftersom 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.

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 [177].
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) [178].
En metaanalys av fyra studier visade ingen skillnad i lokala återfall hos patienter som genomgått preoperativ MRT [179].

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.

9.2.4 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. Lågenergibilden motsvarar en ”vanlig” mammografibild. Metoden kan vara ett enklare och billigare alternativ än MRT, och indikationerna kan tänkas vara desamma, se 9.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MRT) ovan.

Metoden kan framställa tumörutbredning inklusive multifokalitet, bilateral cancer och ockulta tumörer (ej synliga med konventionella tekniker), särskilt i täta bröst. I Sverige pågår en randomiserad studie, PROCEM [180] som undersöker tilläggsvärdet av kontrastmammografi preoperativt vid konstaterad bröstcancer med ändrad primär behandlingsplan som primärt utfallsmått [180]. I en metaanalys från 2022 [181] inkluderande sju studier med 1137 lesioner var sensitiviteten för bröstcancerdetektion för CEM 91 % [95% CI: 77, 97] jämfört med 97 % [95% CI: 86, 99] P>0,001) för MRT. Specificiteten var dock inte signifikant lägre, 69 % [95% CI: 46, 85] jämfört 74 % [95% CI: 52, 89] för MRT; P=0,9). Denna metaanalys baseras dock på relativt små material, och inom kort väntas resultat från flera pågående stora studier för olika indikationer gällande CEM.

9.2.5 Galaktografi

Prov för cytologisk diagnostik av sekretvätska kan tas, men känsligheten för tumördiagnostik är låg. 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. Om det, av resursskäl eller på grund av kontraindikation, inte är möjligt att genomföra galaktografi, kan MRT med hög upplösning övervägas som alternativ.

9.2.6 Preoperativ indikering och preparatröntgen

Icke palpable förändringar indikeras idag 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. Radioaktiva frön och magnetiska clips används i ökande omfattning med fördelen av indikeringen inte behöver sättas i direkt anslutning till operationen. Innan magnetiska clips placeras bör man ta hänsyn till de stora artefakter som ofrånkomligen uppstår vid eventuell efterföljande MR-undersökning. 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, kolsuspension, frön och clips.

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

9.2.7 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.

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.

PET (positronemissionstomografi) har testats som stagingmetod vid bröstcancer alternativt till lymfkörtelutrymning. PET:s känslighet kan inte mäta sig med portvaktskörtelbiopsi [182], däremot kan PET vara användbart för att följa behandlingseffekten vid cytostatikabehandling [183, 184].

Det finns ett stort intresse för att undersöka hur användandet av artificiell intelligens (AI) kan komma att förbättra i första hand screeningen, men även diagnostik och val av behandling.

9.3 Vävnadsbiopsi och cytologi

Ett kvalitetsmål är att 90 % av all bröstcancer ska vara diagnostiserad som bröstcancer före operation med en vävnadsbiopsi (mellan- eller grovnål). På ett biopsimaterial kan även bestämning av hormonreceptorstatus, HER2-status [185] och celldelningshastighet göras.

I undantagsfall kan man göra en receptorbestämning på ett finnålspunktat, men metoden är inte helt kvalitetssäkrad och bör därför endast användas när 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.

Samma kodsystem som radiologerna använder för att beskriva mammografifynd kan användas 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.

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 [186]. 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. Ett alternativ till total nedsittning för att hitta förkalkningar är att använda den histokemiska färgningen "von Kossa".

Ytterligare ett sätt att underlätta diagnostiken är med så kallad vakuumbiopsi. Man använder grövre nålar, upp till 7 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 eller 7:e fall [187-192]. 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.

9.4 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 [193, 194].

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 10

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 genexpressionsdefinierade subgrupperna:

- Luminal lågrisk (HER2-negativ; Luminal A-lik ingår i den kategorin)
- Luminal högrisk (HER2-negativ; Luminal B-lik ingår i den kategorin)
- Luminal HER2-positiv
- Icke luminal, HER2-positiv
- Trippelnegativ

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

Rekommendationer

- För histopatologisk diagnostik och biomarkörer hänvisas till KVAST-dokumentet (bilaga 1).
- Genexpressionsbaserade analyser är av speciell relevans för postmenopausala patienter med 0–3 positiva lymfkörtlar, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering. I detta dokument beskrivs också hur analys och bedömning av biomarkörerna ER, PgR, HER2 och Ki67 ska utföras.
- Behandlingsstyrande validerade immunhistokemiska analyser med antikroppar mot PD-L1 (f.n. kloner med SP142 och/eller 22C3) bör utföras för patienter med fjärrmetastaserad trippelnegativ bröstcancer inför behandling med immunmodulerande läkemedel (checkpointhämmare) (++++). Analyser ska utföras av patologer subspecialiserade i bröstpatologi.

10.1 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 vävnadsbiopsi. Vid finnålspunktion får man finfördelat material som stryks ut på glas och kan undersökas i mikroskop (cytologi). Vid vävnadsbiopsi 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 tumörceller även i blodprov "vätskebiopsi" (som del i molekylär patologi) [195]. Studier pågår, men ännu finns inte underlag för analys av blodprov i bred klinisk rutin [196]. 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 10.4 Klassificering av tumören), har i sig inte avgörande betydelse för val av behandling. Påvisande av invasiv lobulär cancer utgör ett observandum eftersom 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 [15].

Vid histologisk undersökning bedöms histopatologisk grad enligt Nottingham Histologic Grade (NHG) och prognostiska och prediktiva biomarkörer (se avsnitt 10.4 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 [197].

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 bröstpatologi. Resultatet av den patologiska undersökningen presenteras vid en postoperativ multidisciplinär konferens och ger underlag för ställningstagande till strålbehandling, medicinsk systemisk behandling och ytterligare kirurgi [197].

10.2 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.

10.2.1 Cytologimaterial och biopsier

10.2.1.1 Cytologimaterial

Finnålsaspiration, imprint eller sekret omhändertas enligt lokala rutiner.

10.2.1.2 Biopsier

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

10.2.2 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.

10.2.2.1 Excisioner och resektat utan cancerdiagnos (diagnostisk excision)

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

10.2.2.2 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.

10.2.3 Lymfkörtelpreparat

10.2.3.1 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.

10.2.3.2 Axillpreparat

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

10.3 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.
- Tidigare bröstingrepp.

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

10.3.1 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.

10.3.2 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.

10.3.3 Portvaktskörtel

Ange:

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

10.3.4 Axillpreparat

Ange:

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

10.4 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, metaplastisk, papillär m.fl., vardera svarande för 1–2 % av bröstcancerfallen. De cirka 70 % av bröstcancerfallen som inte uppfyller kriterier för någon specialtyp kallas traditionellt duktala, men benämns i den senaste WHO-klassificeringen no special type (NST) [198]. Denna undergrupp, som alltså utgör den vanligaste tumörtypen och i princip är en uteslutningsdiagnos, kan därmed uppvisa en mycket varierande morfologisk bild. Inom denna entitet inkluderas i senaste WHO-klassifikationen även s.k. invasiv duktal cancer (invasiv cancer NST) med medullärt inslag. Flertalet specialtyper av tumörer 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 [199].

Tumörstadium enligt TNM, i form av den största invasiva härdens största mått, har också prognostisk betydelse. Störst prognostisk betydelse har förekomst av axillmetastaser [200].

Fyra immunhistokemiska biomarkörer används i dag i klinisk rutin, d.v.s. östrogenreceptorer, progesteronreceptorer, HER2 och Ki-67 [199]. 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 [201]. Omkring 15 % av brösttumörerna uppvisar signifikant överuttryck avseende HER2-onkogenen vid immunhistokemisk infärgning med resultatet score 3+ eller som påvisad genamplifikation vid undersökning med SISH/FISH-test (In situ-hybridisering). Dessa tumörer förväntas svara på behandling mot HER2. Immunhistokemisk analys av dessa fyra biomarkörer utgör internationell standard inom bröstcancervården [201].

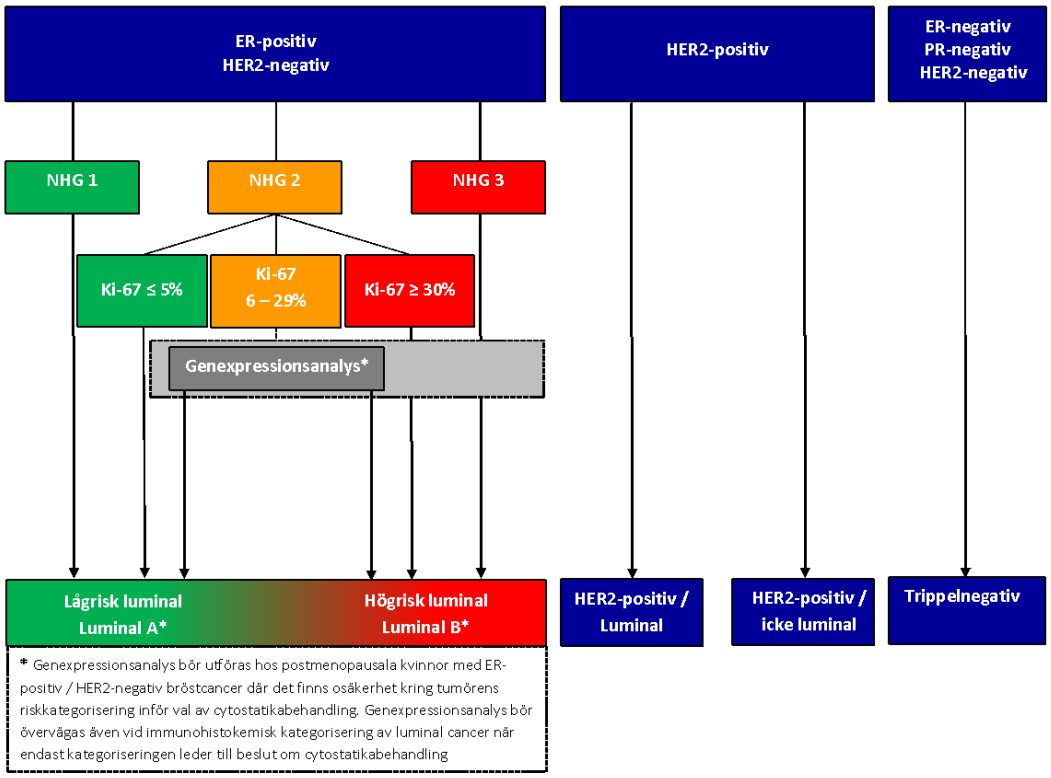
De senaste årens snabba utveckling inom sekvensering har inneburit en dramatisk ökning av information om genetiska mekanismer vid bröstcancer.

Bröstcancer har visat sig extremt heterogen med avseende på genetiska avvikelser, både mellan olika individer och mellan primärtumör och metastas [202].

Storskalig undersökning av genexpression på RNA-nivå har gett möjlighet till en ny oberoende kategorisering av bröstcancertumörer [203]. Hierarkisk klusteranalys har reproducerbart visats kunna dela in bröstcancer i två huvudgrupper: östrogenreceptorpositiva/luminala (ER+) och östrogenreceptornegativa/icke luminala (ER-) (se figur 10). En ytterligare indelning sker utifrån om HER2-status utfaller med tecken på icke-amplifiering eller en påvisad amplifiering. Denna 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.

Nedanstående subtypsindelning är baserad på S:t Gallen 2017 [197], men där den senaste International Ki67 in Breast Cancer Working Groups konsensus tas i beaktande där Ki67 ≤ 5 % eller ≥ 30 % (som global score) rekommenderas som är säkrare gränsvärden för prognosen [204] och där även histologisk grad beaktas [205].

Figur 10. Indelning av bröstcancer i molekylära subtyper.



- **Lågrisk luminal:** 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
  - Lågrisk för recidiv enligt genexpressionsanalys.

- **Högrisk luminal** (HER2-negativ): ER-positiv och HER2-negativ med följande egenskaper*:
  - Histologiskt grad 3
    eller
  - Histologiskt grad 2 och högt Ki67
    eller
  - Högrisk för recidiv enligt genexpressionsanalys.

- **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 lågrisk luminal och högrisk luminal utifrån immunohistokemiska analyser 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 som global score och delas in i låg, intermediär och hög, baserade på nationella gränsvärden [204].

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

Patologin spelar en viktig roll för att identifiera patienter som förväntas ha nytta av immunmodulerande checkpointhämmare genom immunohistokemisk analys av PD-L1 [208]. 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 Kapitel 19 Behandling av metastaserad sjukdom.

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 [209]. 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 [210].

Sådana system har redan börjat användas kliniskt för riskstratifiering och för att koncentrera användning av kostsam och tidskrävande genexpressionsanalys [206] till kritiska patientkategorier var god se även KVAST-bilaga.

10.5 Utvärdering av preoperativt behandlingssvar

Ökad grad av remission i primärtumör och avsaknad av resttumör i axillkörtlar enligt Residual Cancer Burdens (RCB) klassificering, har visat sig vara oberoende faktorer för överlevnad efter preoperativ cytostatikabehandling [207, 208]. 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 RCB [207, 208] ska förordas. 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 (t.ex. pancytokeratin (AE1/3), CK7 och/eller CK8/18) för att identifiera resttumör. När det gäller kvarvarande tumörceller i en portvaktskörtel **efter** preoperativ cytostatikabehandling, ska dessa också anges som isolated tumor cells (ITC), mikrometastaser eller makrometastaser, och förekomst av viabel resttumör i lymfkörteln ska mätas och beskrivas. Fryssnitt är inte en säker metod att använda på portvaktskörteln efter preoperativ cytostatikabehandling, och bör undvikas i möjligaste utsträckning.

10.6 Molekylära analyser

Rekommendationer

- 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 bör 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.
- Genexpressionsanalys med Oncotype Dx kan övervägas hos premenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ och lymfkörtelnegativ bröstcancer.
- Germline BRCA1/2-mutationer (ESCAT IA) samt somatiska PIK3CA-mutationer (vävnadsanalys eller vätskebiopsi; ESCAT IA) bör analyseras

för alla patienter som kan bli aktuella för PARP-hämmare resp. PI3K-hämmare.

- Bred genomisk profilering av behandlingsprediktiva gener (med svar på genetiska förändringar som klassificeras som ESCAT I) i stället för småskaliga metoder bör övervägas vid spridd bröstcancersjukdom för patienter som är aktuella för resp. behandlingar.
- Bred genomisk profilering av potentiellt behandlingsprediktiva genetiska förändringar (med svar på alla identifierade patogena varianter oavsett ESCAT-klassificering) kan övervägas till patienter med spridd bröstcancer där evidensbaserade behandlingsalternativ är uttömda i första hand, och patienten bedöms lämplig för deltagande i relevanta kliniska studier.
- Två prediktiva biomarkörer med ESCAT I-klassifikation vid bröstcancer rekommenderas inte att ensamma utgöra en grund för beställning av bred genomisk profilering: Mikrosatellit instabilitet (ESCAT IC) som prediktiv biomarkör för checkpointhämmare på grund av motstridiga resultat kring prediktiva rollen vid bröstcancer, samt NTRK-translokation (ESCAT IC) som prediktiv biomarkör för NTRK-hämmare på grund av den extremt låga incidensen av denna genetiska förändring vid bröstcancer.
- Målsättningen ska vara att spara både färskfruset tumörmaterial och blod i biobank.

För en utförlig beskrivning av genexpressionsanalyser inklusive evidensen och implementeringen, se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling.

Identifiering av behandlingsprediktiva genetiska förändringar är en förutsättning för att kunna erbjuda lämplig behandling till bröstcancerpatienter. För närvarande finns det vissa genetiska förändringar som klassas som I enligt ESCAT (amplifiering av ERBB2, germline-varianter av BRCA 1/2, varianter i PIK3CA) och de ska genomföras hos patienter som är aktuella för respektive behandlingar. Genomisk profilering av tumören med multipel parallell sekvensiering kan med fördel användas i stället för småskaliga analyser. Inom initiativet Genomic Medicine Sweden (GMS) har en bred genpanel för genomisk profilering validerats. Inom arbetet med implementering av GMS-panelen utarbetar man även gemensamma mallar för svar till onkologer. En viktig princip som man följer i arbetet med nationella mallar är att svar kommer att innehålla resultat på genetiska förändringar som klassas som I och II enligt ESCAT med en tydlig kategorisering, medan övriga genetiska förändringar av oklart kliniskt värde kommer att finnas med men utan behandlingsrekommendation i väntan på ytterligare evidens. Med tanke på att evidens kring potentiella behandlingsprediktiva biomarkörer förväntas

utvecklas snabbt, kommer vårdprogramsgruppen att arbeta aktivt så att vårdprogrammet ska uppdateras regelbundet.

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.

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

Sammanfattning och rekommendationer

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

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 [209-214].

KAPITEL 12

Preoperativ behandling

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 (++++).
- Patienter med lokalt avancerad sjukdom bör alltid, om det allmänna hälsotillståndet tillåter, erbjudas preoperativ medicinsk behandling, i första hand cytostatika i förekommande fall i kombination med anti-HER2-behandling, immunterapi, respektive endokrin behandling baserat på tumörens egenskaper tumörens egenskaper (++++).

Preoperativ behandling rekommenderas alltid till patienter med lokalt avancerad eller primärt inoperabla tumörer, det vill säga majoriteten av 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. Vid TNBC rekommenderas tillägg av immunterapi. 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 % [215]. Motsvarande 5-årsöverlevnad utan systembehandling har rapporterats vara 3,5–15 % [215].

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 patienter med HER2-positiva och trippelnegativa tumörer > 2 cm och/eller med verifierad primär spridning till axillen), är preoperativ behandling förstahandsförslaget (++++).

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 [216]. Långtidsuppföljning har presenterats på patienter som inkluderades mellan 1983 och 2002. Med preoperativ cytostatikabehandling jämfört med samma regim postoperativt, ökade frekvensen av bröstbevarande kirurgi från 49 % till 65 % [216]. 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) [216]. 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 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 [217].

Preoperativ behandling kan också övervägas till patienter med cT1c HER2-positiv eller trippelnegativ bröstcancer om tumörens biologiska egenskaper talar emot möjlighet till de-eskaleringsstrategi. Vid preoperativ behandling av cT1c-sjukdom finns det inte evidens för tillägg av karboplatin eller pembrolizumab vid trippelnegativ bröstcancer eller pertuzumab vid HER2-positiv bröstcancer.

Preoperativ behandling kan övervägas till patienter med operabel Luminal B-lik bröstcancer där tumörstorlek försvårar möjligheten till bröstbevarande kirurgi, förutsatt att man med säkerhet skulle ge postoperativ cytostatikabehandling och patienten är intresserad av bröstbevarande kirurgi.

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 att utnyttja biopsin för att göra en markköranalys av gradering, ER, PR, HER2 och Ki67 som i sin tur är avgörande för att den medicinska behandlingen ska kunna optimeras (++++).
- 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 delen av tumören. I behandlingen av tumörer med HER2-positivitet (IHC 3+/FISH-amplifiering) ska 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, och sedermera kunna genomföra bröstbevarande kirurgi efter den preoperativa behandlingen. En patolog ska dessutom 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

- 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 (+++).

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 känslighet på 50 %, 81 %, 90 % och 86 % för klinisk undersökning, mammografi, ultraljud respektive MRT. Motsvarande siffror för specificitet var 82 %, 48 %, 33 % och 79 % [218]. 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 för 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.

12.2.3 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 [219]. 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 [220]. 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 [220].

Betydelsen av pCR i axillära lymfkörtlar understryks av en retrospektiv analys på 1 600 kvinnor som genomgått preoperativ cytostatikabehandling [221]. 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 %) [220]. För samtliga subtyper utom ER-positiva grad 1–2-tumörer fanns en korrelation mellan pCR och sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad [220]. 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) [220].

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. Om man däremot 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.

Även om pCR är starkt associerat till långtidseffekten på gruppnivå, har man i en meta-analys visat att det är ett dåligt surrogat till sjukdomsfri- och totalöverlevnad [222]. Detta har lett till en ändrad bedömning av både den amerikanska FDA och den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA, som nu kräver EFS-data (event-free survival, händelsefri överlevnad) och inte accepterar pCR som en surrogatvariabel för godkännande av nya läkemedel.

En annan svaghet med pCR är att det ger en dikotomisk klassificering av responsen till behandlingen, utan att ta hänsyn till att även partiella responser är associerade till bättre prognos jämfört med avsaknad av respons. Detta har lett till att man i klinisk praxis rekommenderar användning av Residual Cancer Burden (RCB) för utvärdering av det preoperativa behandlingssvaret (se Kapitel 10 Kategorisering av tumören).

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 (++++). Det finns ett visst stöd för att ge taxan först och antracyklin sedan (+++):

  - E90 + C600 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 (++++) (se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling).
- För patienter som på grund av samsjuklighet inte förväntas tåla ovanstående regimer bör cytostatikabehandlingen individualiseras (++++).

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, vilket bekräftas av ett antal fas 3-studier.

Exempelvis undersökte man i en randomiserad studie med 2 411 patienter med operabel bröstcancer det potentiella tilläggsvärdet av docetaxel x 4 till en standardkombination av doxorubicin och cyklofosfamid x 4 [223]. 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 [224].

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 [225]. 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 [225] (se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling för en utförlig diskussion).

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 tredje vecka, 4 cykler, eller paklitaxel 80 dag 1, 8, 15, upprepat var tredje vecka [226]. 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 [226]. I en separat publikation från samma studie studerades eventuella skillnader mellan nab-paklitaxel 150 och nab-paklitaxel 125 [227]. 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 [228], 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.

12.4 Preoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer

Rekommendationer

- Tillägg av karboplatin i den preoperativa regimen bör övervägas till alla patienter med trippelnegativ bröstcancer som bedöms kunna tåla tillägget (++++).
- Pembrolizumab bör användas i kombination med cytostatikabehandling som preoperativ behandling och därefter som singelbehandling postoperativt vid trippelnegativ bröstcancer som har indikation för preoperativ behandling (+++).

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 [229-231] och en metaanalys [232] visar en förbättring av pCR med tillägg av karboplatin, till priset av en ökad hematologisk toxicitet. 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 medianuppföljningstid 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.

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 % [233]. 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 (karboplatin + paklitaxel x 4 följt av EC/AC 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) [234]. En uppdaterad analys av studien efter 39,1 månaders medianuppföljning 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) [235].

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) [236].

I NeoTRIP (n=280) randomiserades patienterna till 8 cykler av preoperativ nab-paklitaxel + karboplatin som gavs med eller utan atezolizumab. Antracyklinbaserad cytostatika gavs postoperativt [237]. Varken pCR (48.6 % med vs. 44,4 % utan atezolizumab, OR 1.18; 95% CI 0.74-1.89; P = 0.48) eller 5-års EFS (70.6 % (95% CI 61.6 – 77.9) med atezolizumab vs. 74.9 % (95% CI 66.6 – 81.5) utan atezolizumab) skilde sig signifikant mellan behandlingsarmarna [238].

En randomiserad, placebokontrollerad fas 2-studie (GeparNuevo) 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 [239].
En uppdaterad analys av GeparNuevo efter en medianuppföljningstid på 43,7 månader visar en statistiskt signifikant förbättring av 3-års iDFS, DDFS och OS (overall survival, total överlevnad) med tillägget av durvalumab (iDFS 85,6 % vs 77,2 % [HR 0,48, 95 % CI 0,24–0,97, stratifierad log-rank P = 0,036]), DDFS 91,7 % vs 78,4 % (HR 0,31, 95 % CI 0,13–0,74, P = 0,005), och OS 95,2 % vs 83,5 % (HR 0,24, 95 % CI 0,08–0,72, P = 0,006) [240].

Pembrolizumab har godkänts av EMA som preoperativ behandling följd av postoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer, och NT-rådet har rekommenderat att behandlingen bör användas som tillägg till cytostatika enligt denna indikation.

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 (++++).
- För patienter med stadium 1 som inte opereras primärt, är trastuzumab enbart i kombination med cytostatikabehandling ett adekvat alternativ (++++). 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 3–4 alt. paklitaxel 80 veckovis x 9–12) eller omvänd sekvens (++++). Man ger dubbel HER2-blockad tillsammans med taxaner (++++).
- Docetaxel 75 + karboplatin (6AUC) x 6 i kombination med trastuzumab + pertuzumab är ett likvärdigt antacyklinfritt alternativ (++++).
- HER2-blockad kombinerad med endokrin behandling ger sämre effekt än cytostatikakombinationer och rekommenderas i regel ej (++++).

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) [241]. I den största enskilda studien [242] 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 [243]. 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 [244]. 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 [245]. Studien visade dock ingen ökad effekt av att ge T tillsammans med epirubicin [245]. 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 [246]. 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 [247, 248]. För den hormonreceptornegativa gruppen visar singelbehandling med taxan till dubbel HER2-blockad att pCR-frekvensen ökade från 24,4 % till 78,6 % [248].

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 % [247].

12.5.2 Dubbel HER2-receptorblockad

Kombinationen av trastuzumab med ytterligare en molekyl som blockerar HER2 (s.k. dubbel HER2-blockad) har undersökts i flera studier som ett sätt att förbättra effekten av HER2-riktad behandling. En nyligen publicerad nätverksmetaanalys av totalt 48 studier av preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer har visat att dubbelblockad med trastuzumab+ TKI (t.ex. lapatinib eller trastuzumab + pertuzumab i kombination med cytostatikabehandling) ledde till en statistiskt signifikant förbättring av pCR (OR 2,09, 95 % CI 1,81–2,40), EFS (HR 0,56, 95 % CI 0,45–0,69) och OS (HR 0,61, 95 % CI 0,44–0,84) jämfört med trastuzumab + cytostatikabehandling [249]. Dubbelblockad var dock associerad till högre risk av hjärttoxicitet i dessa studier. Indikationen preoperativ behandling med docetaxel + trastuzumab + pertuzumab godkändes 2015 av både FDA och EMA, medan kombinationen av trastuzumab + lapatinib + cytostatikabehandling inte är godkänd och rekommenderas således inte.

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

Liksom vid HER2-negativa tumörer (se avsnitt 12.3), 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 tredje 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 [249]. 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) [250]. I KRISTINE-studien randomiserades 444 patienter till antingen 6 cykler av trastuzumab, emtansin och pertuzumab, eller docetaxel, karboplatin, trastuzumab och pertuzumab (TCHP) var tredje vecka [251]. pCR i TCHP-armen var signifikant högre (55,7 % mot 44,4 %) och bekräftar aktiviteten av TCHP-regimen rapporterad tidigare i fas 2-studien [252]. Som motsvarighet till TCH-kombinationen i den postoperativa BCIRG-006-studien (se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk

behandling), kan TCHP betraktas som ett rimligt alternativ vid preoperativ behandling som är fri från antracykliner.

I den ovan nämnda nätverksmetaanalysen av Villacampa [249], sågs ingen skillnad i EFS mellan behandlingar med eller utan antracyklin (HR 1,00, 95 % CI 0,63–1,59) bland studierna som använde dubbelblockad med trastuzumab och pertuzumab. Tillägget av carboplatin till THP leder till numeriskt bättre pCR (OR 1,45, 95 % CI 0,73–2,88) och EFS (HR 0,72, 95 % CI 0,22–2,35) till priset av högre risk för grad 3-trombocytopeni (12,9 % med TCHP jämfört med 0 % med THP) [249].

12.6 Efter preoperativ behandling

Rekommendationer

- Efter preoperativ behandling ska varje patient opereras.
- För patienter med HER2-positiv sjukdom som har resttumör efter preoperativ cytostatikabehandling och anti-HER2-riktad behandling, bör ett års postoperativ behandling (14 cykler) med trastuzumab emtansin ges (++++).
- Patienter med trippelnegativ bröstcancer som har erhållit preoperativ pembrolizumab bör fortsätta med postoperativ pembrolizumab oavsett om de har resttumör eller ej (+++).
- Postoperativ behandling med kapecitabin i 6–8 cykler rekommenderas i första hand till patienter med trippelnegativ cancer som inte uppnår pCR efter preoperativ behandling (++++).
- DPD-test (dihydropyrimidindehydrogenastest) bör utföras på alla patienter innan start av behandling med kapecitabin (+++).
- Postoperativ behandling med abemaciklib i 2 år som tillägg till endokrin behandling rekommenderas till patienter med högrisk luminal cancer (definierad som > 3 positiva lymfkörtlar eller 1–3 lymfkörtlar och grad 3 eller T3–4 tumör före eller efter preoperativ cytostatika) (+++) (se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling).
- Postoperativ behandling med kapecitabin kan övervägas endast i undantagsfall till patienter med högrisk luminal B bröstcancer, exempelvis till patienter med omfattande kvarvarande tumörbörda och axillmetastasering efter preoperativ behandling (+++).
- *BRCA*-bärare som behandlas för trippelnegativ bröstcancer och har resttumör efter preoperativ behandling och inte är lämpliga för kapecitabin bör erbjudas postoperativ behandling med olaparib enligt resultaten av OlympiA-studien (se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling (+++).

- Avseende postoperativ lokoregional strålbehandling efter preoperativ medicinsk behandling, se Kapitel 14 Postoperativ strålbehandling. Om man planerar postoperativ behandling med kapecitabin kan man erbjuda strålbehandling antingen före eller efter kapecitabin (+++). Strålbehandlingen ges parallellt med trastuzumab emtansin (B).
- Postoperativ endokrin behandling (15.1 Postoperativ medicinsk behandling) ges alltid till patienter med ER-positiv lokalt avancerad bröstcancer eller operabel bröstcancer efter genomgången cytostatikabehandling och kirurgi (++++). Om man planerar postoperativ behandling med kapecitabin rekommenderas att påbörja postoperativ endokrin behandling med tamoxifen efter avslutad kapecitabinbehandling (++), medan endokrin behandling med aromatashämmare (AI) kan ges parallellt (+). Vid postoperativ behandling med trastuzumab emtansin ges endokrin behandling parallellt (+++).

Rekommendationen om postoperativ kapecitabinbehandling för patienter med HER2-negativ sjukdom och 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 [253]. 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 med 5 års totalöverlevnad på 78,8 % vs 70,3 %, medan motsvarande 5 års överlevnad för patienter med hormonreceptorpositiva tumörer var 93,4 % respektive 90,0 % [253].

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 [254].

I CREATE-X-studien gav man postoperativ strålbehandling antingen före 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 tamoxifen kan minska effekten av fluorouracil [255] och öka risken för tromboemboliska händelser vid parallell användning [256]. Däremot verkar kombination av kapecitabin och aromatashämmare (AI) vara säkrare där det finns prekliniska data som visar en eventuell synergistisk effekt [257]. I väntan på kliniska data från CREATE-X-studien och med tanke på tidiga studier om kombination av tamoxifen och cytostatikabehandling, bör man vara försiktig med parallell användning av tamoxifen och kapecitabin.

Det finns beskrivet 128 mutationer i DPYD-genen, som orsakar DPD-brist och 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-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 [258]. DPD-test inför initiering av kapecitabin och dosanpassning beroende på resultat har visat sig vara både säkrare för patienter och kostnadsbesparande [259, 260]. Rekommendationen gäller alla indikationer av kapecitabin vid bröstcancer.

MonarchE-studien [261] undersökte tillägget av abemaciklib till standard-endokrin behandling vid högrisk ER+/HER2- bröstcancer (se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling för detaljerad beskrivning). I studien ingick 2 046 patienter som tidigare hade erhållit preoperativ cytostatika.
En prespecificerad analys av denna subgrupp har visat IDFS (HR 0,61, 95 % CI 0,47–0,80) och DRFS (HR 0,61, 95 % CI 0,46–0,81) och en 6,6 % absolut förbättring av 2-års IDFS respektive 6,7 % av 2-års DRFS med tillägget av abemaciklib [262].

Tillägget av palbociklib till standard endokrin behandling hos patienter med hormonreceptorpositiva tumörer och resttumör efter preoperativ

cytostatikabehandling, har undersökts i Penelope-B-studien. Efter en medianuppföljning 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) [263].

Hos *BRCA*-bärare med trippelnegativ bröstcancer som har resttumör efter preoperativ behandling och inte är lämpliga för kapecitabin bör behandling med olaparib ges enligt resultaten av OlympiA-studien (se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling).

I den internationella randomiserade fas 3-studien KATHERINE undersöktes huruvida postoperativ behandling med antikropp-cytostatika konjugaten trastuzumab emtansin 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 trastuzumab emtansin eller standard T, totalt 14 cykler [264]. Den publicerade interimsanalysen visar att gruppen som fick trastuzumab emtansin hade en signifikant bättre 3 års invasiv sjukdomsfri överlevnad: 88,3 % mot 77 % för T, HR på 0,50. Trastuzumab emtansin var väl tolererad i enlighet med tidigare studier och den vanligaste biverkan grad 3 eller högre var trombocytopeni som inträffade hos 5,7 % av patienterna. Nyligen rapporterades i San Antonio 2023 även data på 7-års total överlevnad som signifikant förbättrad från 84,4 % med trastuzumab till 89,1 % med trastuzumab emtansin. I studien gavs postoperativ strålbehandling och endokrin behandling parallellt med trastuzumab emtansin.

12.7 Preoperativ endokrin behandling

Rekommendationer

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

Peroperativ endokrin terapi kan övervägas till patient som pga samsjuklighet är olämplig för cytostatika-beh men där det finns värde av preoperativ behandling (möjliggöra kirurgi/möjliggöra bröstbevarande kirurgi). Om man överväger primär eller preoperativ endokrin behandling ska man dessförinnan alltid utföra mellan- eller grovnålsbiopsi 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 [265] 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 [266].

12.7.1 Val av preoperativ endokrin behandling

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 [267]. 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 [268]. 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 [269]. 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.

KAPITEL 13

Kirurgisk behandling

Sammanfattning

- Kirurgin intar en framträdande roll i bröstcancerbehandlingen och är för de flesta patienterna det första steget i en multimodal behandling.
- Det är av yttersta vikt att patienten är delaktig i planeringen av den kirurgiska behandlingen och att patientens önskemål beaktas.
- Vid planeringen av kirurgisk behandling bör behovet av onkoplastikkirurgiska operationsmetoder alltid övervägas.
- Vid operation bör kirurgisk radikalitet liksom ett gott funktionellt och kosmetiskt resultat eftersträvas. Om tumörens storlek i förhållande till bröstets storlek omöjliggör bröstbevarande kirurgi, är preoperativ systemisk behandling för att minska tumörstorleken ett tänkbart behandlingsalternativ.
- Preoperativ behandling rekommenderas som förstahandsalternativ vid lokalt avancerad bröstcancer (se 12.1.1) och för patienter med operabel bröstcancer större än 2 cm och/eller verifierad axillmetastasering där postoperativ behandling med cytostatika under alla omständigheter kommer att erbjudas (till exempel alla HER2-positiva och trippelnegativa tumörer > 2 cm).

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 (+++).	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 (++++).	Mastektomi* med eller utan direktrekonstruktion** + portvaktskörtelbiopsi alternativt preoperativ behandling*.
Verifierade axillmetastaser***.	Bröstbevarande kirurgi + axillutrymning eller modifierad radikal mastektomi** alternativt preoperativ behandling. Preoperativ behandling rekommenderas vid HER2-positiv eller trippelnegativ sjukdom. Vid begränsad axillmetastasering kan preoperativ behandling ev möjliggöra de-eskalerad axillkirurgi (TAD ”targeted axillary dissection”/portvaktskörtelbiopsi).
T2- (trippelnegativ och HER2-positiv), T3- eller T4-cancer eller kliniskt avancerat tumörstatus i axillen (körtlar fixerade mot varandra eller andra strukturer) (+++).	Systemisk behandling. Individuellt anpassad kirurgi.
Fjärrmetastaser vid diagnostillfället.	Palliativ, individuellt anpassad kirurgisk strategi.

* Preoperativ behandling kan övervägas för att möjliggöra bröstbevarande ingrepp.

** Vid mastektomi ska patienten informeras om möjligheter till rekonstruktion och de egna förutsättningarna och alternativen för detta.

*** Kliniskt eller ultraljudsmässigt misstänkta lymfkörtlar ska biopseras före operation. Om biopsin är negativ kan man göra portvaktskörtelbiopsi.

Rekommendationer för kirurgisk axillstaging av patienter med primär invasiv bröstcancer, kliniskt körtelnegativ	
Portvaktskörtelnegativ, unifokal tumör (++++).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelnegativ, multifokal tumör (+++).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelnegativ vid primär kirurgi, ITC ≤ 0,2 mm (+++).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelpositiv vid primär kirurgi, mikrometastas > 0,2–2 mm (+++).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelpositiv vid primär kirurgi, makrometastas > 2 mm i 1–2 körtlar (+++).	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 (+++).	Axillutrymning.
Portvaktskörtelnegativ (vilket inkluderar ITC) efter preoperativ behandling (++).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelpositiv efter preoperativ behandling (viabel metastas ≥ 0,2 mm).	Axillutrymning.

13.2 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling mot bröstet är en säker kirurgisk behandlingsmetod och kan rekommenderas till en majoritet av patienterna. I stora populationsbaserade, icke-randomiserade studier ses en bättre bröstcancer-specifik och total överlevnad efter bröstbevarande kirurgi än efter mastektomi (+++).

Andelen bröstbevarande kirurgi i Sverige ökar successivt. Av primärt opererade fall utan fjärrmetastaser vid diagnos var andelen bröstbevarande kirurgi 2022 73 %. Vid invasiva tumörer 3 cm eller mindre var andelen 87 % [270].

De prospektiva randomiserade studierna jämförande bröstbevarande kirurgi + RT vs mastektomi publicerades 1981–1992. Också vid långtidsuppföljning sågs bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling ge lika goda resultat som mastektomi vad gäller överlevnad [271-275]. I fyra av fem av de randomiserade

studierna accepterades positiva marginaler, och någon aktiv systembehandling erbjöds inte.

Sedan 2012 har ett mycket stort antal populationsbaserade retrospektiva studier publicerats vilka jämför överlevnad efter bröstbevarande kirurgi med strålbehandling respektive mastektomi. I dessa studier har behandlingen inte randomiserats utan urvalet har gjorts på basen av patient- och tumörkarakteristika. Övergripande kan sägas att behandlingsstrategierna i dessa studier är mer moderna, med krav på fri kirurgisk marginal och med en aktiv systembehandling. Studierna har visat på en klart bättre bröstcancerspecifik överlevnad efter bröstbevarande kirurgi jämfört med mastektomi, och detta även efter korrektion för patient- och tumörkarakteristika [276-281]. Studierna visar en bättre överlevnad vid bröstbevarande kirurgi även vid subgruppsanalyser, exempelvis oavsett subtyp [282]. och både vid stadium I- och II-sjukdom [283]. För kvinnor under 40 års ålder ses ingen signifikant överlevnadsvinst av bröstbevarande kirurgi [284, 285]. En överlevnadsvinst av given strålbehandling har diskuterats som tänkbar förklaring men ses även vid jämförelser där både det bröstbevarande ingreppet och mastektomin följts av strålbehandling. En annan hypotes är att bröstbevarande kirurgi innebär ett mindre kirurgiskt trauma med lägre grad av immunpåverkan. Man kan heller inte helt utesluta en kvarvarande selektionsbias som inte fullt korrigerats för i analyserna [281].

Två av de nämnda studierna ovan, jämförande bröstbevarande kirurgi + strålbehandling med mastektomi använde propensity score-analys inkluderande 202 236 resp 2 964 patienter [283]. Det finns också en tredje studie baserad på propensity score-matching inkluderande 3 940 patienter [286] där man inte ser någon skillnad i sjukdomsspecifik överlevnad eller totalöverlevnad mellan bröstbevarande kirurgi +strålbehandling jämfört med mastektomi, men en högre risk för lokala återfall vid bröstbevarande kirurgi än vid mastektomi för en HER2-positiv subgrupp (ej signifikant om trastuzumabbehandling vilket 63 % inte fått).

Vid bröstbevarande kirurgi bör relationen mellan tumörens och bröstets storlek vara sådan att lokalt radikalt syftande kirurgi kan genomföras med gott kosmetiskt resultat. Med preoperativ systembehandling kan en allt större andel av tumörer som skulle fordra mastektomi konverteras till operation med bröstbevarande kirurgi. Störst chans till tumörkrympning (ca 80 %) ses vid HER2-positiv och trippelnegativ cancer [287, 288], men även vid luminal biologi ger såväl cytostatikabehandling som primär endokrin behandling i hög utsträckning (≥ 50 %) möjlighet till konvertering till bröstbevarande kirurgi [289-291]. Också lobulär bröstcancer svarar på neoadjuvant cytostatikabehandling, men andelen patienter där en mastektomi kan

konverteras till bröstbevarande kirurgi är mindre och pCR uppnås sällan [288, 292].

Det finns inte någon skillnad i överlevnad mellan patienter som mastektomerats eller genomgått bröstbevarande kirurgi efter preoperativ behandling [293], och med modern multimodal behandling är risken för lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi jämförbar med den efter mastektomi [293-297] också för de som konverterats från mastektomi till bröstbevarande kirurgi genom neoadjuvant behandling [294-297]. Indikering av tumörområdet, exempelvis med kol eller clips, före start av neoadjuvant behandling ska göras för alla patienter. Även där mastektomi planeras oavsett tumörrespons, kan en tumörindikering före systembehandling vara av värde vid responsutvärdering.

Multifokalitet är ingen kontraindikation för 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 [298-300].

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 % [301] och dessutom innebär en sänkt risk för bröstcancerdöd med 3,8 % efter 15 år [302]. Historiskt har den acceptabla incidensen av lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi sagts vara 1–2 per år, dvs. 10–20 % efter 10 år [303]. Med successivt förbättrad, aktiv onkologisk behandling har risken för lokala återfall minskat över tid och är i dag 0,3–0,5 % per år [304, 305]. Unga kvinnor har historiskt noterats ha en högre risk för lokala återfall efter både bröstbevarande kirurgi och mastektomi [306, 307], 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 [308], och ligger nu väl under 1 % per år.

Clipsmarkering av sårhålan på ett standardiserat sätt underlättar lokalisering av tumörbädden på planerings-CT inför strålbehandlingen, och ger en bättre definition av targetvolymen och en mer exakt dosplanering [309-313]. Clipsmarkering med fem clips (ett mot fascian rakt bakom tumören, och fyra placerade i parenkymkanterna mitt emellan hud och fascia kraniellt, kaudalt, medialt och lateralt [310] rekommenderas därför vid all bröstbevarande kirurgi. Clipsmarkering är särskilt viktig när boost ska ges och ska adekvat avspegla tumörbädden (synnerligen viktigt vid samtidig onkoplastikkirurgi). Vid för stor planerad boostvolym kan beslutet bli att avstå från boostdos.

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. Onkoplastikkirurgi kan möjliggöra excision av större tumörer och ge bättre kirurgiska marginaler vilket innebär att vissa kvinnor besparas en mastektomi (++).

Bröstbevarande kirurgi kräver förtrogenhet med både plastikkirurgiska och rent tumörkirurgiska tekniker. Upp till 20 % av de patienter som opererats med bröstbevarande kirurgi upplever det slutgiltiga estetiska resultatet som signifikant försämrat med påverkan också på livskvaliteten [314-316]. Det kosmetiska resultatet beror bland annat på tumörstorlek i förhållande till bröstvolym samt tumörens lokalisation i bröstet [317]. Om mindre än 15 % av bröstets volym tas bort är sannolikheten för gott kosmetiskt resultat hög även med enkla tumörkirurgiska tekniker [318]. Mindre volymdefekter kan som regel förslutas efter mobilisering i fasciaplanet och suturering av vävnaden enbart [319].

Vid resektioner av en större del av bröstet krävs ofta ett onkoplastikkirurgiskt ingrepp. Begreppet onkoplastikkirurgi innebär att kombinera cancerkirurgi med plastikkirurgisk teknik för att uppnå bra radikalitet och kosmetik med bevarad form och symmetri. I begreppet ingår omformning genom mobilisering av bröstvävnad och körteladaptation, utnyttjande av lokala lambåer och nyttjande av olika typer av bröstförminsknings- eller lyfttekniker [320, 321].

Vid större volymdefekter eller när tumören är belägen inom bröstets mediala och nedre delar krävs ofta också en omflyttning av vävnad. Beroende på bröstets volym, patientens önskemål och förutsättningar kan detta ske med perforantlambåer, exempelvis LICAP/AICAP/MICAP eller med tekniker som vid reduktionsplastik. Reduktionsplastiksnitt vid tumörer i nedre delen av bröstet kan som exempel ge god kosmetik i över 90 % av fallen [322, 323].
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. Denna symmetriskapande operation kan utföras i samma seans, om inte preoperativ utredning talar för högrisksjukdom där tiden till adjuvant systembehandling är avgörande för utfallet.

Vid omfattande onkoplastikkirurgi krävs särskilt noggrann planering och information till patienten. Studier visar att man med onkoplastikkirurgiska tekniker kan undvika mastektomi och uppnå bättre kosmetik och livskvalitet [324-327], även vid jämförelse med mastektomi med direktrekonstruktion [326].Risken för reoperation på grund av bristande radikalitet är lägre vid onkoplastikkirurgi [328]. Onkoplastikkirurgi är inte förenad med en högre risk för lokalt återfall eller fjärrmetastaserande sjukdom än bröstbevarande kirurgi utan onkoplastikkirurgi eller mastektomi [328-330].

Risken för postoperativa komplikationer är generellt liten men ökad hos tidigare strålade patienter, överviktiga och rökare. Indikationen för ett symmetriingrepp bör vägas mot den individuella risken med operation och sövning. Vid alla typer av bröstoperationer där omformning av bröstvävnaden ingår är komplikationsrisken ökad [328, 331]. Komplikationsrisken vid onkoplastikkirurgi är dock lägre än den som ses vid mastektomi utan eller med samtidig bröstrekonstruktion [328]. Kvinnan måste informeras om fördelar och nackdelar med symmetriseringskirurgi, såsom känselnedsättning och ärrbildning, för att kunna göra ett val.

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 [332-336]. 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. Rekommendationen är inte evidensbaserad men följer dagens kliniska praxis.

13.2.2 Marginaler vid bröstbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Vid invasiv cancer anses ingen tumörväxt i resektionsranden ”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 [337, 338] 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 den [339].
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 [340, 341].

Negativ marginal definieras som ingen tumörväxt i resektionsranden ”no tumor on ink” [342]. En negativ kirurgisk marginal minimerar risken för lokala återfall. Vidare marginaler än ingen tumörväxt i resektionsranden 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 [343]. Vid invasiv tumör med in situ-komponent gäller marginalkravet vid invasiv cancer även för in situ-komponenten (ingen tumörväxt i resektionsranden) [344]. Det är biologin hos den invasiva komponenten som styr prognosen och majoriteten av alla patienter med invasiv cancer får också onkologisk systembehandling.

En positiv marginal innebär en dubblerad risk för lokala återfall [343] och den ökade risken kvarstår vid långtidsuppföljning [345]. Effekten av en positiv marginal kan minskas med strålbehandling och systembehandling, men inte till fullo kompenseras för [301, 346-348]. Detta gäller även vid en mer gynnsam tumörbiologi. Vid ER-positiva tumörer innebär en positiv marginal en 3-faldigt ökad risk för lokala återfall [343]. Risken för lokala återfall är högst vid trippelnegativ bröstcancer, oavsett typ av kirurgi [349].

För att minimera risken för reoperation på grund av bristande radikalitet är det lämpligt att vid bröstbevarande kirurgi excidera tumören med en centimeter-bred makroskopisk marginal och att verifiera denna med preparatröntgen [350]. 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 [342].

Även efter preoperativ behandling kan ovanstående definition av radikalitet tillämpas [351-354]. Inför kirurgi uppskattas resttumörens utbredning med bilddiagnostik och klinisk undersökning. Resttumören tas med sedvanlig marginal. Vid kliniskt och radiologiskt komplett remission kan det clips- eller kolmarkerade tidigare tumområdet tas bort men utan marginal (tumor footprint) [353, 355, 356] alternativt ett representativt område centrerat runt clipset/medtagande området där tumören senast var synlig vid bilddiagnostik [357]. Mer exakt evidens rörande optimal excisionsvolym i förhållande till ursprunglig tumörutbredning efter neoadjuvant behandling saknas.
I majoriteten av publicerade internationella studier kring neoadjuvant behandling har man tagit mindre volymer än tumor footprint, och accepterat operationen som radikal om pCR i resektatet, och man har inte sett högre reoperationsfrekvens vid mindre resektionsvolymer [357, 358].

13.3 Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi

Rekommendationer

- Vid mastektomi ska patienten alltid objektivt informeras om alternativet mastektomi utan rekonstruktion samt möjligheterna till direkt- och senrekonstruktion (++++).

Andelen mastektomier har successivt minskat på grund av minskad tumörstorlek vid diagnos, ökad användning av onkoplastikkirurgi och preoperativ behandling. År 2022 opererades dock 2 210 fall av bröstcancer med mastektomi (27 % av alla primära bröstcancerfall). Hos 84 % av dessa (1 851 fall) utfördes ingen direktrekonstruktion. Även vid mastektomi före eller vid 50 års ålder direktrekonstruerades en minoritet (236 fall av 595, 40 %) [270].

Mastektomi intar fortfarande en viktig plats i behandlingsarsenalen med flera indikationer:

- Efter preoperativ systembehandling av inflammatorisk tumör eller annan T4-tumör.
- Vid stora tumörer som progredierar under preoperativ systembehandling.
- Vid lokalt återfall efter tidigare bröstbevarande kirurgi 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 bröstbevarande kirurgi.
- Vid utbredd växt av tumör mikroskopiskt i flera resektionsränder efter bröstbevarande kirurgi.
- Om storleksrelationen mellan tumören och bröstet är sådan att ett bra estetiskt resultat inte kan åstadkommas med bröstbevarande kirurgi ens med onkoplastikkirurgiskt ingrepp eller preoperativ systembehandling.
- Vid kontraindikationer till postoperativ strålbehandling (undantag patienter med uttalad lågrisk för lokalt återfall även utan strålbehandling (se Kapitel 14 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 (vid mastektomi för tumör där bröstbevarande kirurgi är möjlig är det endast i undantagsfall aktuellt med bröstrekonstruktion samt kontralateral symmetrikirurgi).

Även efter mastektomi fordras att sidoresektionsränderna är fria från tumörväxt, annars bör kompletterande ingrepp utföras. Om inte reoperation bedöms som möjlig kan strålbehandling av bröstkorgsväggen ges [359] (se Kapitel 14 Postoperativ strålbehandling).

Patienter som planeras för mastektomi ska objektivt informeras om det kirurgiska alternativet mastektomi utan rekonstruktion samt möjligheterna till direkt- och senrekonstruktion. Om rekonstruktion önskas men inte kan erbjudas på hemsjukhuset ska remiss skrivas till enhet där detta kan erbjudas. Data från Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer visar en ökning av antalet direktrekonstruktioner över tid, men kvarstående betydande regionala skillnader i andelen mastektomerade som direktrekonstrueras.

Även för patienter som väljer att avstå rekonstruktion vid mastektomi är det viktigt att ett gott kosmetiskt resultat uppnås, dvs. en slät bröstkorgsvägg (estetisk platt stängning). Det finns särskilda kirurgiska tekniker för att uppnå detta [360-362].

Symmetrikirurgi vid mastektomi (bilateral mastektomi av kosmetiska skäl) isamband med canceroperationen bör som regel inte utföras på grund av risken för komplikationer som kan fördröja den onkologiska efterbehandlingen [363-365]. 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 [366, 367]. Indikationen för ett symmetriingrepp bör 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 görs i samband med bröstkirurgi vid kliniskt nodnegativ invasiv bröstcancer (++++).
- Axillutrymning vid primär kirurgi utförs vid preoperativt fastställd axillmetastasering, samt som reoperation när portvaktskörtelbiopsi visar makrometastaser i fler än 2 portvaktskörtlar (++).
- Kliniskt nodnegativa patienter med makrometastaser i 1–2 portvaktskörtlar vid primär kirurgi rekommenderas strålbehandling i stället för axillutrymning, eftersom strålbehandling resulterar i lägre risk för lymfödem (+++). Om strålbehandling mot axillen och adekvat systembehandling inte kan ges rekommenderas axillutrymning.
- Kliniskt nodnegativa patienter som fått preoperativ behandling rekommenderas operation med portvaktskörtelbiopsi. Om viabel rest av metastas >0,2 mm ska kompletterande axillutrymning utföras.
- Vid begränsad axillmetastasering (verifierad metastasering och upp till 3 misstänkta körtlar vid initial utredning), och god respons med klinisk nodnegativitet efter preoperativ behandling, rekommenderas TAD (targeted axillary dissection) eller portvaktskörtelbiopsi med borttagande av minst 3 portvaktskörtlar (++).
- Axillutrymning efter preoperativ behandling hos kliniskt nodpositiva patienter utförs vid preoperativt kända axillmetastaser i fler än 3 lymfkörtlar (+++), när TAD eller portvaktskörtelbiopsi visat viabel rest av metastas >0,2 mm (++) samt vid inflammatorisk bröstcancer.

Att undersöka axillstatus ger prognostisk information och vägledning om valet av postoperativ behandling. Axillkirurgi är därmed framför allt ett diagnostiskt ingrepp [368-371].

Klinisk bedömning av lymfkörtelstatus har låg känslighet och specificitet [372]. Tumörkaraktäristika och kliniska data om tumören räcker inte för att identifiera patienter med lymfkörtelpositivitet [373]. Inte heller är modern bilddiagnostik med ultraljud tillräckligt säker för att vara enda stagingmetod av axillen [374].

Axillkirurgi medför en risk för armsjuklighet med lymfödem, smärta och rörelseinskränkning [375-378]. Uppgifterna om prevalensen av armsjuklighet hos axillutrymda varierar, men sannolikt har omkring 20–30 % av patienterna har subjektiva armbesvär postoperativt. Graden av armbesvär ökar med ingreppets omfattning och ytterligare om strålbehandling ges mot axillen.

Portvaktskörtelbiopsi är det ingrepp som används för staging hos patienter med kliniskt fri axill. Metoden innebär att de första lymfkörtlarna som dränerar brösttumören (portvaktskörtlarna) identifieras med hjälp av ett spårämne (radioaktiv isotop och blåfärg eller supraparamagnetisk järnoxid, SPIO) samt palpation, och analyseras. Portvaktskörteltekniken har utvärderats i en rad studier som visat hög identifieringsfrekvens, hög känslighet, låg armsjuklighet och låg incidens av axillåterfall [379-397].

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 [398].

Vid inflammatorisk bröstcancer rekommenderas axillutrymning, eftersom portvaktskörtelbiopsi i denna situation är förenad med låg detektionsfrekvens och hög andel falsk negativitet [399].

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 mellan 5 och 16 %, mest beroende på om spårämnet injiceras subkutant eller djupt peritumoralt [400]. Värdet av att identifiera parasternala portvaktskörtlar är oklart men sannolikt mycket litet, och det rekommenderas inte rutinmässigt i Sverige.

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 [401-403]. I den största

publicerade studien hade 64 % av dessa patienter lymfkörtelmetastaser [402]. Med anledning av detta rekommenderas en begränsad axillutrymning som stagingingrepp för patienter där man inte kan hitta en portvaktskörtel. Bakomliggande evidens är dock svag.

Intraoperativ analys med fryssnitt av portvaktskörteln rekommenderas inte. Fryssnitt är associerat med en högre risk för falsk negativitet, förbrukar delar av vävnadsmaterialet och är tids- och resurskrävande. I de fåtal fall då man på grund av hög samsjuklighet vill undvika flera sövningar och operationer kan dock fryssnitt intraoperativt göras.

För kvinnor med tidig lågriskcancer har värdet av staging med portvaktskörtelbiopsi ifrågasatts, eftersom ingen eller begränsad överlevnadsvinst ses [404-406], och då sentinel node biopsi ändå är förenad med viss morbiditet, komplikationer och kostnader [407]. Två randomiserade studier där kliniskt nodnegativa patienter behandlats utan axillingrepp har publicerats; SOUND [405] och INSEMA [406]. Båda studierna inkluderade kliniskt och sonografiskt nodnegativa patienter planerade för bröstbevarande kirurgi och strålbehandling (hela bröstet) vilka randomiserades till axillingrepp med sentinel node biopsi eller inget axillingrepp. SOUND-studien inkluderade cT1-patienter (≤ 2 cm) och INSEMA cT1-2 (≤ 5 cm), men mediantumörstorleken i båda studier var 11 mm (cT1 i 85 %). Ingen av studierna hade restriktioner kring ålder, menstruationsstatus, subtyp, grad eller proliferation, men de facto var ca 95 % av de inkluderade ER+/HER2-negativa, ca 90 % postmenopausala, med få grad III (< 7 %) och högproliferativa tumörer (18 % med Ki67 ≥ 20 %). Studierna visade vid 6-årsuppföljning inte sämre utfall vid utebliven axillstaging med avseende på LRRFS, DDFS eller OS. Vid cT1N0-tumörer sågs hos de opererade pN1-status (makrometastaser i 1–3 axillkörtlar) i 8 % resp 11 % (SOUND resp INSEMA), och pN2-status (makrometastaser i > 3 axillkörtlar) i < 1 %. Axillrecidiv sågs hos de icke axillopererade i 0,7 % (SOUND) resp 1,5 % (INSEMA) att jämföra med 0,4 % hos de opererade (SOUND och INSEMA). INSEMA-studien visar signifikant bättre livskvalitet med avseende på smärta, armsvullnad och armrörlighet för de patienter som ej genomgått axillstagning [406].

De nya studierna öppnar således för möjligheten att vid avstå axillingrepp för postmenopausala kvinnor med tidig lågriskcancer (unifokala ER+/HER2-negativa cT1/N0/ icke-lobulära tumörer ≤ 2 cm/grad I–II och med låg till intermediär proliferation för de patienter som planeras för bröstbevarande kirurgi följt av helbröst-strålbehandling och endokrin terapi. Beslutet att ej utföra axillstaging bör förankras på MDT för att säkerställa att beslutet inte innebär en eskalerad onkologisk behandling. Om definitivt PAD från

bröstoperationen visar annat än lågriskkriterier bör reoperation med sentinel node biopsi utföras.

Vid mikrometastas i portvaktskörteln är axillutrymning inte längre rutin, trots att ytterligare sjuk körtel finns i 10–25 % [408, 409]. 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 [410]. 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 [411-413].

Vid kliniskt nodnegativ sjukdom, handlagd med primär kirurgi och med makrometastas i portvaktskörteln, har axillutrymning tidigare varit standardbehandling, men rekommenderas nu endast vid makrometaser 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 [414-416]. Färska data från SENOMAC-studien, där en majoritet av patienterna erhöll strålbehandling av axillen oavsett axillkirurgi, visar ingen skillnad i recidivfri överlevnad mellan kompletterande axillutrymning eller ej efter positiv sentinel node biopsi (1–2 positiva lymfkörtlar) vid en median-uppföljning på 47 månader [417].

I Z0011-studien randomiserades patienter med bröstbevarande kirurgi och 1–2 metastaser i portvaktskörteln till axillutrymning eller ingen ytterligare kirurgi [418]. 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 större andel i ”portvaktskörtel enbart-gruppen”, och tvärt emot protokollet inkluderades också patienter med fler än 2 portvaktskörtlar med metastaser (10 % av inkluderade patienter och fler 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 % av fallen, och 19 % fick (mot protokollet) även axillstrålbehandling [419]. Långtidsuppföljningen av studien publicerades år

2017 [414]. Resultaten vid 10-årsuppföljning visade ingen skillnad mellan grupperna avseende totalöverlevnad eller risk för axillåterfall.

Z0011-studien, uppföljande retro- och prospektiva kohortstudier [420, 421], samt kunskapen att endast runt 30–40 % av patienter med sjuk portvaktskörtel har ytterligare sjukdom i axillen [391, 422], är grunden för internationella konsensusrekommendationer att avstå axillutrymning vid 1–2 portvaktskörtlar med makrometastasering för patienter med bröstbevarande kirurgi och efterföljande strålbehandling [423, 424]. En bekräftande metaanalys publicerades 2021 [425]. Det väntas resultat från ytterligare en randomiserad studie avseende behandling mot axillen vid 1-2 makrometastaser i portvaktskörteln (axillutrymning eller axillbestrålning versus ingen ytterligare behandling) [426].

AMAROS-studien visade att strålbehandling mot axillen kan ge samma regionala kontroll som axillutrymning men med lägre risk för lymfödem [415]. I studien randomiserades 1 425 lågriskpatienter (T1–T2, 80 % med tumörer ≤ 2 cm) med metastas i portvaktskörteln till axillutrymning eller strålbehandling mot axillen [415]. 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 axillutrymning och lägre risk för lymfödem men inga skillnader i patient-rapporterad armfunktion. Även sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad var jämförbara i de båda studiearmarna.

I OTOASOR-studien med liknande upplägg som AMAROS men med en ”medelrisk-population”, hade 38 % av de som randomiserades till axillutrymning ytterligare sjuka körtlar [416]. 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.

13.4.1 Portvaktskörtelbiopsi i samband med preoperativ behandling

Portvaktskörtelbiopsi efter preoperativ behandling av kliniskt nodnegativa patienter är idag standard [427-429]. Såväl prospektiva studier som metaanalyser har visat detektionsfrekvens och falskt negativ kvot fullt jämförbara med de som ses före preoperativ behandling [430-433]. Initialt kliniskt nodnegativa patienter har samma detektionsfrekvens (94–96 %), falskt negativ kvot (6–7 %) och risk för axillåterfall (< 1,5 %) som vid primär kirurgi [430, 432-434]. En andel av de kliniskt nodnegativa patienter som vid portvaktskörtelbiopsi före preoperativ behandling (tumörkrympning) skulle upptäckas vara nodpositiva, kan bli portvaktskörtelnegativa efter behandling och slippa axillutrymning och strålbehandling mot axillen, med lägre armsjuklighet och utan förhöjd risk för axillåterfall [434-436]. Om portvaktskörtelbiopsi efter preoperativ behandling visar metastas ska kompletterande axillutrymning utföras om metastasens storlek överstiger 0,2 mm. Hos dessa patienter hittas ytterligare positiva körtlar i >60 % [437]. I en retrospektiv multicenterstudie som presenterades vid San Antonio Breast Cancer Conference 2023 fann man att risken för ytterligare sjuka körtlar var avsevärt lägre vid kvarvarande metastas 0,2 mm eller mindre [438]. Av 146 fall med kvarvarande metastas 0,2 mm eller mindre i portvaktskörtlar vilka senare axillutrymdes, hade 30 % ytterligare positiva körtlar (8% med makrometastas, 6 % med mikrometastas och 16 % med enbart ITC). Efter en medianuppföljning på 3,2 år var då risken för axillärt återfall inte signifikant högre oavsett om kompletterande axillutrymning utförts eller inte.

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 [439-443]. Vid kliniskt körtelpositiv sjukdom med fler än 3 misstänkta metastaser varav minst en bekräftats med biopsi är axillutrymning ännu standard, men för patienter med begränsad metastasering i axillen vid diagnos (verifierad axillmetastasering med max 3 misstänkta körtlar vid mammografi och ultraljud) och klinisk nodnegativitet efter preoperativ behandling (ycN0, dvs. inga kvarvarande palpabla lymfkörtelmetastaser eller vid avsaknad av palpabla axillmetastaser åtminstone partiell radiologisk respons), rekommenderas TAD (targeted axillary dissection, dvs borttagande av märkt körtel samt portvaktskörtel), eller portvaktskörtelbiopsi (med dubbla tracers) med uttagande av minst 3 portvaktskörtlar [444]. Frisk TAD, dvs komplett patologisk respons i axillen, uppnås i 45–60 % vid trippelnegativ och HER2-positiv subtyp men endast i 18–35% vid Luminal A och B tumör [445]. Efter preoperativ behandling har i studier TAD uppvisat falsk negativitet i 2-4 % [440, 446] och portvaktskörtelbiopsi med minst tre portvaktskörtlar falsk negativitet i 5-9 % [447] och [448], dvs helt i nivå med det som ses vid

portvaktskörtelbiopsi vid primär kirurgi. Kvarvarande metastas > 0,2 mm efter preoperativ behandling ska följas av axillutrymning.

13.5 Kirurgi vid lokoregionala återfall

Rekommendationer

- I samband med diagnosen av lokoregionalt återfall bör grovnålsbiopsi utföras, och preoperativ behandling övervägas vid multidisciplinär konferens (+++). Likaså bör fjärrmetastasutredning med DT torax-buk utföras (++++).
- Vid återfall efter bröstbevarande kirurgi där postoperativ strålbehandling inte tidigare har givits rekommenderas förnyat bröstbevarande ingrepp (++).
- I utvalda fall kan nytt bröstbevarande ingrepp övervägas även efter tidigare given strålbehandling (++). Mastektomi rekommenderas för övriga (+++).
- Inför bröstingreppet bör vid klinisk nodnegativitet en förnyad axillstaging med portvaktskörtelbiopsi övervägas. Om upprepad portvaktskörtelbiopsi antas tillföra väsentlig information till beslut om system- och strålbehandling rekommenderas ingreppet, i synnerhet om tidigare endast portvaktskörtelbiopsi utförts (+).

Vid lokala eller 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 och öka möjligheterna att uppnå radikalitet [449].

I samband med diagnosen bör en metastasutredning utföras. Samtidiga fjärrmetastaser finns hos 15–30 % av patienterna med lokala återfall (A) [450-452].

Mastektomi är standardbehandling vid isolerade lokala återfall i bröstet efter bröstbevarande kirurgi med tidigare strålbehandling [449, 453, 454]. Ett nytt bröstbevarande ingrepp kan övervägas när strålbehandling inte tidigare givits, eller i selekterade fall även efter strålbehandling [455-457]: Ett nytt bröstbevarande ingrepp (utan re-strålning) ger vid 5-årsuppföljning en lokal kontroll på 76–78 % vid god patientselektion 455, 456], och påverkar inte fjärrmetastasfri överlevnad eller totalöverlevnad [456, 458]. Vid god selektion (tid till lokalt återfall > 2 år, ålder > 40 år, ER-positivitet, tumörstorlek < 2 cm och radikalt exciderat lokalt återfall där hormonbehandling planeras) uppnås en lokal kontroll som inte skiljer sig från den vid mastektomi [459-462].

Re-strålning minskar risken för ett andra lokalrecidiv [463], men erfarenheterna är begränsade. I mer moderna studier har ofta partiell bröstbestrålning givits med acceptabel toxicitet [464, 465].

Vid lokalt återfall efter tidigare mastektomi görs lokal excision med vid marginal [466, 467]. Vid växt mot djupet kan resektion medtagande del av muskel eller del av toraxvägg krävas [468, 469] och efter rekonstruktion ibland borttagande av implantat eller del av lambå. Vid utbredda återfall kan plastikkirurgiska tekniker såsom delhudstransplantation eller lambåer behövas för att uppnå kirurgisk radikalitet och täckning [469, 470].

I samband med bröstingreppet bör vid klinisk nodnegativitet även en förnyad axillstaging med portvaktskörtelbiopsi övervägas och diskuteras på MDK. Axillutrymning, som tidigare var rutin vid lokala återfall, rekommenderas nu endast vid verifierat lymfkörtelengagemang. Tilläggsvärdet av ny axillstaging är omdiskuterad, där några prospektiva studier och metaanalyser, men inte alla, visat på att en positiv re-sentinel node tillför väsentlig information inför valet av system- och strålbehandling [471-474]. Andelen nodpositivitet vid re-sentinel node i publicerade studier mellan 9 % och 23 % [475, 476]. En ny portvaktskörtel hittas i 76–80 % efter tidigare SNB och 46–50 % efter tidigare axillutrymning och ligger inte sällan aberrant, det vill säga på en annan plats än i den ipsilaterala axillen [475, 476]. Lymfskintigrafi med bildtagning ökar sannolikheten att en ny portvaktskörtel hittas [477]. 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 [473]. Av de metastatiska portvaktskörtlar som upptäcks vid en ny axillstaging har 40 % påvisats på en aberrant lokalisation [471].

13.6 Kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom

Rekommendationer

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

Vid primärdiagnos av bröstcancer har cirka 3 % av patienterna fjärrmetastaserande sjukdom [270]. 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. Retrospektiva metaanalyser samt 1 randomiserad studie talar för att man kan ha en överlevnadsvinst av detta även när fjärrmetastaser finns redan vid diagnostillfället [478-481], medan 3 andra randomiserade studier inte påvisat någon effekt av mastektomi på överlevnaden [482-484]. 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 överlevnadsvinst inte uteslutas [485, 486]. Således fordras här ett individuellt ställningstagande i varje enskilt fall, där patientens önskemål noga vägs in i beslutet [487].

13.7 Kirurgisk behandling vid duktal cancer in situ

Rekommendationer

- Kirurgin följer de principer som gäller för invasiv bröstcancer. Strålbehandling bör erbjudas efter bröstbevarande kirurgi (++++).
- Vid operation av DCIS rekommenderas en bredare marginal (> 2 mm) än vid invasiv bröstcancer (++++).
- När preoperativ utredning givit DCIS-diagnos sker en uppgradering till invasiv cancer i 20–30 % av fallen. Undersökning av axillstatus med portvaktskörtelbiopsi rekommenderas vid mastektomi eller när bilddiagnostik, klinisk undersökning eller grovnålsbiopsi ger misstanke om invasivitet.
- Duktal bröstcancer in situ (DCIS) diagnostiseras oftast som en asymtomatisk förändring vid hälsokontrollen med mammografi och utgör 11 % av all bröstcancer i Sverige [270]. Kirurgisk excision av förändringen i bröstet följer de principer som gäller för invasiv bröstcancer, och partiell mastektomi, i de flesta fall följt av strålbehandling, kan erbjudas alla patienter där radikal excision av förändringen är möjlig med bevarad kosmetik (++++). Indikationerna för postoperativ strålbehandling presenteras i Kapitel 14 Postoperativ strålbehandling.

Det saknas randomiserade studier som jämför partiell mastektomi och mastektomi vid DCIS avseende risk för lokala återfall och påverkan på överlevnad. DCIS har inte sällan ett diskontinuerligt växtsätt med fria ”gap s” på 0–5 mm, och mer sällan upp till 10 mm[488]. 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 mikroskopisk marginal (> 2 mm) än vid invasiv bröstcancer [339, 489].

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 ε 2 mm. Med en fri marginal om 2 mm minimeras risken för lokalt återfall, och vidare marginaler än 2 mm sänker inte risken ytterligare [490].

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 ingen tumörväxt i resektionsranden (no tumor on ink) och här har man uppnått goda långtidsresultat avseende lokal kontroll [491]. Att optimera den lokala kontrollen är dock betydelsefullt, eftersom 50 % av de lokala återfallen är invasiva med en associerad risk för bröstcancerdöd [491-493].

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

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 alla andra situationer reoperation med portvaktskörtelbiopsi först när PAD visat invasivitet [494]. Med preoperativ inmärkning av portvaktskörtel med superparamagnetisk järnoxid (SPIO) kan man även vid mastektomi för DCIS avstå ett primärt axillingrepp. SPIO-signalen kvarstår upp till en månad efter primäroperationen, och kan användas för lokalisation om primäroperationen skulle visa invasivitet [495].

13.8 Rekonstruktiv kirurgi

Rekommendationer

- Rekonstruktiv kirurgi med implantat bör utföras på en plastikkirurgisk enhet eller bröstenhet med specifik kompetens inom rekonstruktionskirurgi, vilket också förutsätter en stor volym av patienter (+++).
- Rekonstruktiv kirurgi med kroppsegen vävnad ska utföras på en enhet med plastikkirurgisk kompetens (++++).
- Övervikt och rökning är relativa kontraindikationer vid all rekonstruktionskirurgi (+++).
- 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 inte är överviktig 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 (+++).

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 [496-498]. Bröstbevarande kirurgi och mastektomi med rekonstruktion har visats ge en bättre kroppsuppfattning och hälsorelaterad livskvalitet än mastektomi [499-504], och sambandet förefaller vara extra uttalat hos yngre kvinnor [505, 506]. Efter mastektomi ses också en lägre nöjdhet med operationens kosmetiska resultat och en större andel patienter som ångrar sitt val av operationstyp [506-508]. Bröstets betydelse för kroppsuppfattningen varierar dock mellan olika kvinnor [509, 510]. För de kvinnor som själv aktivt önskat mastektomi utan rekonstruktion förefaller kroppsuppfattningen påverkas mindre [511]. Hos kvinnor som önskar rekonstruktion ger såväl direkt- som senrekonstruktion förhöjd självkänsla och förbättrad livskvalitet jämfört med enbart mastektomi [512].

Jämförelser mellan direkt- och sen-rekonstruktion 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 [513].

13.8.2 Rekonstruktionsmetoder efter mastektomi

Rekommendationer

- Vid mastektomi ska patienten alltid informeras om möjligheten till direkt- och sen-rekonstruktion (++++). 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 (++)
  - patientens uppmärksammas på att nytillkommen svullnad efter implantatrekonstruktion eller tidigare kosmetisk implantkirurgi kräver bedömning med ultraljud, och vid vätskeansamling vid implantatet även ultraljudsledd punktion för att utesluta bröstimplantatassocierat lymfom (BIA-ALCL, Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma).
- Rekonstruktion med kroppsegen vävnad från buken (DIEP) varken ökar risken för eller försvårar upptäckten av lokala återfall (+++).
- Direktrekonstruktion är kontraindicerat vid lokalt avancerad eller inflammatorisk bröstcancer (++++).
- Vid tidigare strålbehandling innebär rekonstruktion med implantat en kraftigt ökad komplikationsrisk på både kort och lång sikt, med infektion, sårruptur, kapselkontraktur och sämre kosmetik (+++).
- Vid tidigare strålbehandling rekommenderas i första hand rekonstruktion med kroppsegen vävnad, om kroppsliga förutsättningar finns (++).
- 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, implantatförlust, fettnekros och sämre kosmetik (+++).

Alla kvinnor som mastektomeras ska informeras om möjligheten till bröstrekonstruktion. Det är viktigt att patienterna informeras om olika metoders för- och nackdelar med befintlig vetenskap som underlag. 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. 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 på plastikkirurgisk klinik om den kräver mikrokirurgi, annars på en enhet med rekonstruktiv 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 centrum därför är svåra att extrapolera till andra centrum [514]. Rekonstruktion efter mastektomi kan ske antingen i samband med canceroperationen (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 procent till mer än 30 % på vissa håll. Se statistik.incanet.se/brostcancer. Andelen kvinnor som genomgår en senrekonstruktion varierar sannolikt också nationellt men registreras inte på samma sätt. Inom ramen för den nationella SweBRO-studien 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 (svarsfrekvens 50 %) hade 31 % genomgått en bröstrekonstruktion, varav 20 % med direktrekonstruktion och 80 % med senrekonstruktion. Av rekonstruktionerna var 58 % implantatbaserade, 31 % autolog vävnadsrekonstruktion och 11 % kombinationsmetoder [515].

Varken rekonstruktion med implantat eller lambå försvårar möjligheten att hitta lokala återfall [516-526].

Studier som jämför olika rekonstruktionsmetoder och tidpunkt för rekonstruktion avseende patientnöjdhet, kosmetik och onkologisk säkerhet är väldigt få [527-529]. Samtliga nedan beskrivna tekniker är möjliga vid direkt- respektive sen-rekonstruktion. Alla kvinnor bör informeras om olika metoder och olika tidsscenarier. En metaanalys som jämförde livskvalitet vid endast mastektomi, mastektomi med rekonstruktion respektive bröstbevarande kirurgi fann ingen stor skillnad i livskvalitet mellan kvinnor som opererats bröstbevarande och de som bröstrekonstruerats [500].

Vid direktrekonstruktion görs lämpligen en hudsparande alternativt bröstvårtsbevarande mastektomi för att spara patientens ursprungliga brösthud. Detta ger bättre kosmetiskt utseende utan ökad risk för lokala återfall [530-534].

13.8.2.1 Rekonstruktion med implantat

Vid implantatbaserad bröstrekonstruktion kan implantatet placeras helt eller delvis submuskulärt eller prepektoralt. Permanenta implantat eller expanderprotes väljs på basen av bröstvolym och säkerhetsaspekter som t.ex. kvaliteten på hudlambåerna efter mastektomin. Expanderteknik möjliggör successivt tänjande av vävnaden till en större slutvolym [518], vilket dock har blivit mindre vanligt efter införandet av material som nät eller matrix vilka tillåter delvis submuskulär placering och därmed skapar ett större utrymme för implantatet att placeras i. En integrerad påfyllnadsport kan påverka bildkvaliteten vid strålplanering och implantat med integrerad påfyllnadsport bör undvikas om strålbehandling kan bli aktuell.

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, och kan också förändras över tid.

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. Kvaliteten på det vetenskapliga underlaget för användande av ADM är låg. ADM är associerad med en ökad komplikationsfrekvens samt fler reoperationer [535-537]. En holländsk

randomiserad multicentrumstudie med 8 deltagande centrum 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). Problemet var dock att expander inte fick placeras om patienten randomiserats till ADM-användning, även bröststorlek eller förekomst av riskfaktorer talade för detta. En färskare svensk randomiserad multicentrumstudie visade också en högre komplikationsfrekvens i ADM-gruppen men ett jämförbart antal fall med protesförlust [537]. 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 [538].

Det finns även syntetiska nät på marknaden. För dessa saknas, på motsvarande sätt som för ADM, studier som beskriver deras för- och nackdelar och komplikationsfrekvens. De första data från en randomiserad studie i Göteborg indikerar en lägre risk för allvarliga komplikationer vid användande av syntetiska nät [539]. Det råder dock fortsatt osäkerhet kring när och på vilket sätt ADM ska användas, vilket material och vilken teknik som ska användas för ett optimalt resultat [540].

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 utvärderas i den internationella randomiserade OPBC PREPEC-studien, där inte bara patient-rapporterade utfall och komplikationer följs, utan även onkologiska aspekter såsom möjlighet att upptäcka återfall. Studieresultaten förväntas publiceras under 2025. Den s.k. Preq-20 studien, där kvinnor som genomgått preoperativ cytostatikabehandling följt av mastektomi med prepectoral implantatrekonstruktion, har redovisat resultat avseende komplikationer men kommer också redovisa utfall avseende livskvalitet, estetik och onkologisk säkerhet [541]. En metaanalys från 2023 visar att prepectorala implantat mindre ofta ger animeringsproblem (att implantatet rör sig i samband med pectoraliskontraktion) men något oftare s.k. rippling [542].

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 [543].
- 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 [544, 545] 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 och hos patienter som redan erhållit strålbehandling. Det vanligaste tagstället för fri lambå vid bröstrekonstruktion är buken, s.k. DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforator-lambå) [544, 545] är exempel på fri lambå liksom SIEA (superficial inferior epigastric artery) [546]. Andra exempel på tagställen är glutealt (S/I-GAP (superior/inferior gluteal artery perforator) [546] och insida lår (TMG, transverse musculocutaneous gracilis) [547] respektive PAP, profund artery perforator [548]. 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. Vid exempelvis latissimus-lambå finns risk för minskad styrka och rörlighet i axel och skulderparti. 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 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 bröstvårtsbevarande mastektomi allt vanligare. Här saknas randomiserade studier. Det finns en mängd retrospektiva studier som konkluderar att metoden är säker om all vävnad under vårtgårdskomplexet avlägsnas och mamillbasbiopsi är negativ, [549-552]. Ett kort avstånd mellan bröstvårta och tumör innebär en högre risk för att tumörväxt i bröstvårtan [553] och ett avstånd på 1 cm eller mindre en högre risk för lokalrecidiv [554]. I en nyligen publicerad systematisk review sågs dock vid negativ mamillbasbiopsi ingen ökad risk för lokalrecidiv vid mamill-tumöravstånd understigande 2 cm [555]. I en stor retrospektiv studie med propensity score matching sågs vid negativ mamillbasbiopsi ej heller en signifikant högre kumulativ risk för lokalrecidiv vid 5 år om mamill-tumöravstånd 1 cm eller kortare jämfört med överstigande 1 cm [550].

När bröstvårtan eller vårtgården inte har kunnat sparas kan bröstvårtsrekonstruktion utföras som ett ingrepp i lokalanestesi. Vanligtvis rekonstrueras bröstvårtan med lokala hudlambåer som formas till en bröstvårta. 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/pigmentering. Bröstvårtsrekonstruktionen kan med fördel ske 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 [556]. En ny svensk studie visar att fettransplantation påverkar den strålinducerade fibrosen genom ett förändrat genuttryck [557]. Metoden används också för att korrigera ojämnheter och volymskillnader och kan behöva upprepas för att ge önskat resultat [558]. Att återskapa ett helt bröst med fettransplantation är möjligt men mycket komplicerat och kräver specialutrustning och upprepade operationer [559].

Fettransplantation efter mastektomi anses säkert, medan studier kring fettransplantation in i kvarvarande körtelvävnad efter bröstbevarande kirurgi visat motsägelsefulla resultat [560-567]. 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 [568-572]. 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 [573]. Enstaka studier med något längre uppföljningstid har publicerats [574].

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 [572].

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 [575-577]. Oplanerad reoperation vid rekonstruktion med implantat var drygt 3 gångar vanligare hos strålbehandlade patienter, men ses inte vid autolog rekonstruktion hos strålbehandlade patienter [578].
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 [518, 577, 579-585].
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 [522, 586]. Liknande resultat visades i en svensk multicentrumstudie 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 [575].
Majoriteten av patienter med strålbehandling efter direktrekonstruktion med implantat är nöjda med sitt val av rekonstruktionsmetod [575, 586].

Vid direktrekonstruktion med implantat är risken för postoperativa komplikationer något högre än vid senrekonstruktion [587]. 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 [521, 588-591]. 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 [521, 592]. 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 [581, 592-594]. Metoden för direktrekonstruktion måste anpassas till planerad eller tänkbar onkologisk behandling [595]. Patientnöjdheten vid direktrekonstruktion med lambå är. 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 % [596, 597]. Mer modernt nationellt rapporterat underlag (ännu ej publicerade data) anger lambåförlust på under 1 % vid de cirka 350 bröstrekonstruktioner med fri lambå som utförs i Sverige per år.

Långtidsresultat efter implantatkirurgi visar en successivt försämrad symmetri över tiden [579]. 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 [579, 598, 599]. I en amerikansk studie redovisades högre patientnöjdhet 1 år efter direktrekonstruktion med egen vävnad jämfört med implantat [600]. I en studie med långtidsuppföljning sågs också en högre patientnöjdhet hos dem som genomgått DIEP-rekonstruktion än vid andra rekonstruktionsmetoder [601]. Studien hade dock en låg svarsfrekvens. Även en svensk studie [602] visar högre patientnöjdhet mätt med validerade enkäter hos patienter som senrekonstruerats med DIEP-lambå än de som fått annan senrekonstruktion (latissimus dorsi, lokal lambå eller expander respektive permanenta implantat), detta trots fler komplikationer bland DIEP-patienterna [602].

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 [603].

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.

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 [604]. 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 [525, 526].

Att randomisera patienter till olika rekonstruktionsmetoder och olika tidpunkter för rekonstruktionen är svårt. Från Malmö har en unik studie publicerats där patienter aktuella för senrekonstruktion har randomiserats

mellan expanderrekonstruktion och DIEP-lambå. Både tidiga och 5-årsresultat talar till fördel för rekonstruktion med kroppsegen vävnad vad gäller livskvalitet och patientnöjdhet [605].

13.8.2.9 Riskreducerande 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 riskreducerande mastektomi och då ofta med direktrekonstruktion. En bilateral riskreducerande mastektomi beräknas minska risken att insjukna i bröstcancer med minst 90 % (se Kapitel 7 Ärftlighet). 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. Riskreducerande 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 riskreducerande mastektomi är under uppbyggnad. Avseende indikationer för bilateral mastektomi hänvisas till Kapitel 7 Ärftlighet.

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 [606, 607]. 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 [608, 609].

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 [610]. Diagnosen ska rapporteras till cancerregistret samt till Svenska bröstimplantatregistret (BRIMP).

I världen har 35 dödsfall i BIA-ALCL rapporterats, varav ett i Sverige.

13.9 Lymfödembehandling – kirurgiska metoder

Rekommendationer

- Vid bröstcancerdiagnos bör patienter informeras på ett systematiskt sätt om framtida risk för lymfödem samt vid behov erbjudas tidig kompressionsbehandling och information om livsstilsåtgärder.
- Vid etablerat fettomvandlat lymfödem är fettsugning en väletablerad metod med goda resultat. Det saknas bra studier för i vilket skede samt för vilka patienter mikrokirurgisk behandling vid lymfödem är lämplig. Mikrokirurgisk lymfödembehandling bör därför endast ske vid centrum vilka, inom ramen för forskning, systematiskt studerar effekten av olika behandlingar och tekniker.

Centralt för lymfödembehandling är prevention, tidig detektion, kompressionsbehandling och viktkontroll. Vid lymfödem bör alla patienter erbjudas lymfbehandling (se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering). 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 [611, 612].

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 lymfödemet i den del av armen man avser att behandla inte stått allt för länge så att det fibros-/fettomvandlats. Fettomvandlat lymfödem som funnits flera år är således inte lämpade för mikrokirurgisk behandling. Målet med mikrokirurgisk behandling är att avsluta eller reducera kompressionsbehandlingen, lindra symtomen samt 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[613, 614]. Prospektiva studier från Holland och England redovisar förbättrad livskvalitet respektive minskad armvolym vid LVA-kirurgi [615, 616] samt vid lymfkörteltransferering [617, 618]. Mikrokirurgisk lymfödembehandling bör därför endast utföras vid enheter som prospektivt och systematiskt utvärderar resultaten. Detta gäller även så kallade profylaktiska omkopplingsoperationer [619]. I Uppsala pågår en prospektiv randomiserad blind studie för patienter med bröstcancerassocierat lymfödem vilken är öppen 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, och minskar den bröstcancerspecifika dödligheten med en sjättedel, (++++).
- Vid bröstcancer med metastas till axillära lymfkörtlar ger lokoregional strålbehandling som innefattar parasternala lymfkörtlar enligt EBCTCG:s metaanalys 2023 2,7 % respektive 4,5 % minskad risk för bröstcancerdöd efter 15 år vid 1–3 respektive 4 eller fler positiva lymfkörtlar. (++++).
- Regional strålbehandling ger en lägre risk för lymfödem i armen än axillutrymning på nivå 1–2,5 % mot 13 % (+++).
- Axillutrymning följd av lokoregional strålbehandling ger en högre risk för lymfödem än axillutrymning följd av lokal strålbehandling enbart, absolut risk 8,5 % mot 4,5 % (+++).
- 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 standardstrålbehandling för patienter ≥ 51 år med invasiv cancer eller DCIS. Det hypofraktioneringsschemat ska inte användas hos yngre patienter eller vid regional lymfkörtelbestrålning i avvaktan på längre tids uppföljning av randomiserade data.
- Andningsstyrd behandling ger ett signifikant minskat dosbidrag till hjärta och lungor (++++). 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 (+++).

- Postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande operation av DCIS ger en ungefär halverad risk för lokala återfall av både invasiv typ och in situ-typ (++++).
- 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.

Flera randomiserade studier och metaanalyser visar samstämmigt att postoperativ strålbehandling (RT) minskar risken för lokala återfall och ökar den bröstcancerspecifika överlevnaden både efter mastektomi och bröstbevarande kirurgi (BCS) [301, 620].

Den absoluta minskningen av lokoregionala återfall, fjärråterfall och bröstcancerdödlighet är beroende av hur stor grundrisken är för återfall, vilket i sin tur beror av tumörstorlek, tumörtyp, lymfkörtelstatus, patientens ålder och operationstyp [346].

Äldre randomiserade studier har rapporterat överrisker för annan dödlighet än i bröstcancer när RT givits, huvudsakligen i hjärt-kärlsjukdom [301]. Även risk för lungcancer bör beaktas [621]. Risken är dock låg för hjärtfriska icke rökande patienter [622]. Dosen till hjärta och lungor begränsas med andningsstyrd strålbehandling, så kallad gating, och tekniken finns beskriven av Svenska Bröstradioterapigruppen (www.swebcg.se/vardprogram), se bilaga 2. Det är också ytterst angeläget med rökavvänjning för att minimera riskerna för hjärtsjukdom och lungcancer efter RT för bröstcancer. Se Kvalitetsdokument för bröstpatologi.

14.1 Strålbehandling av cancer in situ

14.1.1 Pleomorf lobulär cancer in situ (LCIS)

Vid klassisk lobulär cancer i situ rekommenderas inte strålbehandling.
Vid pleomorf LCIS rekommenderas dock strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi enligt samma principer som vid DCIS.

14.1.2 Duktal cancer in situ (DCIS)

En metaanalys av 4 randomiserade studier där patienterna opererats med BCS och randomiserats till postoperativ strålbehandling (RT) eller ej publicerades 2010 [492]. Denna visade efter 10 år en reduktion av ipsilaterala brösthändelser med 15 % (28 % utan RT, 13 % med RT). Ingen skillnad i bröstcancerdödlighet sågs efter 10 år [492]. En av de ingående studierna i

metaanalysen var den svenska randomiserade SweDCIS [623]. Med 20-årsuppföljning visar SweDCIS 32 % kumulativ risk för ipsilateral händelse hos icke strålbehandlade, jämfört med 20 % hos strålbehandlade. Denna skillnad bestod till 10 % av färre in situ-återfall och till 2 % av färre invasiva återfall [623]. Ingen förbättring i bröstcancerspecifik dödlighet kunde noteras.

Liksom vid invasiv cancer är vinsten med behandling beroende av den absoluta risken för återfall och begränsad för subgrupper med små screeningupptäckta tumörer. Därför har tidigare vårdprogram som möjlighet tagit upp att avstå strålbehandling för patienter med DCIS grad 1–2-tumörer, < 15 mm som är borttagna med radikal marginal. Internationellt har ofta de s.k. RTOG-kriterierna använts för att potentiellt avstå strålbehandling. Dessa innefattar screeningupptäckta, ej palpabla tumörer, < 2,5 cm, opererade med marginal ≥ 3 mm, och av grad I eller II [624]. Metaanalysen har dock inte med dessa klassiska kliniska kriterier kunnat identifiera en lågriskgrupp där strålbehandling med säkerhet kan avstås [492]. RTOG:s lågriskkriterier, såväl som de tidigare vårdprogramkriterierna ovan, har applicerats på data från SweDCIS-studien och den absoluta 10 års-risken för en brösthändelse (invasiv + in situ) utan RT var 11,6 % för patienter med tumörer som uppfyllde RTOG-lågriskkriterier respektive 15,9 % med tidigare vårdprogramkriterier [625]. Med tanke på att bröstcancerdödligheten inte påverkas är det dock rimligt att avstå RT om lågriskkriterier föreligger, under förutsättning att en diskussion förts med patienten.

Efter mastektomi vid enbart DCIS finns inte indikation för postoperativ strålbehandling.

2022 publicerades den randomiserade BIG 3-07/TROG 07.01-studien [626]. Denna visade att hypofraktionering med 16 fraktioner till 42,5 Gy fungerar lika bra som 2 Gy till 50 Gy samt att boost sänker risken för ny händelse i samma bröst inom 5 år från 7,3 % till 2,9 % [626]. Boost ökade dock risken för grad 2-smärta i bröstet från 10 % till 14 %. Efter dialog med patienten är det rimligt att använda boost i samma ålderskategorier som för invasiv cancer, d.v.s för patienter ≤ 50 år. Samma fraktioneringsmönster används som för invasiv cancer (se fraktioneringsavsnitt bröst, se 14.2.3).

14.2 Strålbehandling mot kvarvarande bröst efter bröstbevarande kirurgi vid körtelnegativ (N0) invasiv bröstcancer

I en metaanalys av Early breast cancer collaborative group (EBCTCG) innehållande 17 randomiserade studier +/- RT efter BCS, noteras efter 10 års-uppföljning av patienter med friska lymfkörtlar (N0) 23 % lokala återfall som första händelse utan RT, jämfört med 7 % med RT [346]. Den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten efter 15 år var 3,3 % och den totala överlevnadsvinsten 2,8 % för de patienter som strålbehandlats [346]. Bland N+-patienter som inte strålbehandlats fick 43 % lokala återfall efter 10 år jämfört med 12 % av de strålbehandlade [346]. Motsvarande bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter 15 år var 8,5 % till förmån för de strålbehandlade. Sammantaget kunde ungefär ett dödsfall vid 15 år undvikas för vart 4:e återfall som RT förhindrat vid 10 år. Dessa studier gör att RT mot bröstet är standard efter BCS för invasiv bröstcancer.

14.2.1 Möjligheter att avstå från strålbehandling mot bröstet vid invasiv hormonreceptorpositiv lågrisktumör

Flera randomiserade studier har jämfört endast endokrin behandling mot endokrin behandling + RT efter BCS [627, 628]. Inom Prime II-studien som 2023 rapporterat 10 års data inkluderades patienter över 65 år med hormonreceptorpositiv och lymfkörtelnegativ tumör. Man noterade 9,5 % risk för lokalt återfall med endast endokrin behandling att jämföras med 0,5 % risk med endokrin behandling + RT [627]. Ingen överlevandsskillnad har ännu observerats i Prime II [627].

I den svenska randomiserade studien SweBCG91RT har man med klassiska kliniska kriterier inte kunnat identifiera någon lågriskgrupp där RT kan avstås [629], men här gavs inte heller endokrin behandling. En svensk prospektiv enarmad kohortstudie där strålbehandling avstods efter bröstbevarande kirurgi startade 2006 och inkluderade totalt 603 patienter ≥ 65 år med radikalt opererad ≤ 20 mm ER-positiv tumör, grad I–II, icke-lobulär histologi. Samtliga gavs endokrin behandling [630]. Femårsuppföljning visade 1,2 % (95 % KI 0,6–2,5 %) ipsilaterala återfall och fortsatt uppföljning är angelägen [630]. I en nyligen publicerad enarmad kanadensisk studie utan RT efter BCS, Lumina [631], noteras hos patienter med luminal A–sjukdom, med lågt ki67 och ålder > 55 år 2,3 % risk för lokalt återfall inom 5 år med endast endokrin behandling. Även här är uppföljningstiden kort och för luminal sjukdom förväntas flera sena återfall.

Det pågår många studier för att med genexpression bedöma strålbehovet. Genprofiler av möjlig relevans för att avgöra vem som har nytta av strålbehandling har tagits fram i den svenska randomiserade studien SweBCG91RT [632, 633]. Dessa genprofiler behöver ytterligare validering innan de kan användas i klinisk praxis.

Sammanfattningsvis gäller för ER-positiv bröstcancer som uppfyller lågriskkriterier enligt ovan att man i samråd med patienten kan överväga att avstå RT och endast ge endokrin behandling om man accepterar en viss ökad lokal återfallsrisk. Det är dock angeläget att patienten verkligen tar sin hormonella behandling om RT ska avstås. Detsamma gäller för äldre patienter med samsjuklighet. För lågrisktumörer där man ämnar avstå endokrin behandling bör dock RT ges.

14.2.2 Partiell bröstbestrålning

Majoriteten av återfallen efter BCS är lokaliserade i eller intill det ursprungliga operationsområdet. Detta är bakgrunden till studier som jämfört RT mot operationssektorn, det vill säga partiell bröstbestrålning (PBI) samt accelererad partiell bröstbestrålning (APBI), med RT mot hela bröstet (WBRT).

Engelska Import-Low är en randomiserad studie, där patienter > 50 år, med invasiv duktal tumör, < 3 cm, grad 1–3, pN0–1, marginal ≥ 2 mm, unifokal, ej lobulär cancer randomiserades till en av nedanstående tre armar [634]:

- 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 fjärråterfall, eller totalöverlevnad [634]. 10 års data från import-low presenterades på ASTRO 2023 och visar fortsatt lika goda resultat för återfall med den partiella behandlingen. PBI ger mindre normalvävnadsbiverkningar relaterat till den mindre strålvolymen. Nu med 10 årsdata på import low är det rimligt att använda denna strategi även i Sverige. ESTRO publicerade ett konsensusdokument år 2022 där man ser det som rimligt att erbjuda extern PBI till kvinnor ≥ 50 år, luminal subtyp, ≤ 3 cm, ej lymfovaskulär invasion (LVI), ej invasiv lobulär cancer som har tumörer av grad 1–2 och där marginalen vid operation är > 2 mm [635].

Accelererad partiell bröstbestrålning (APBI) kan ges med intrakavitär brakybehandling, interstitiell brakybehandling, intern elektron- eller fotonbehandling alternativt vanlig extern fotonbehandling. De studier som rönt störst intresse har använt en dedikerad utrustning som behandlar sårhålan

med 50 kV röntgen [636] eller elektroner [637] i form av en engångsdos i direkt anslutning till bröstoperationen på operationssalen. Metoden som använder 50 kV röntgen är i kliniskt bruk i vissa länder medan metoden med elektroner används inte kliniskt.

I en systematisk översikt av PBI/APBI var riskkvoten för ipsilaterala lokala återfall mellan PBI/APBI och helbröstbesträning 1,21 (95 % KI 1,03–1,42; 8 studier med 13168 patienter) [638], medan risken för fjärrmetastaser och död inte skilde sig åt mellan grupperna. Konklusionen är att APBI tycks ge en något ökad risk för lokala återfall men ej sämre överlevnad än helbröstbestrålning. Urvalsmodeller av lämpliga patienter för ABPI publicerades av ESTRO 2010 [639]. En prospektiv kohortstudie av ABPI med brakybehandling givet som engångsdos 20 Gy i direkt anslutning till bröstoperationen pågår vid Universitetssjukhuset i Örebro.

14.2.3 Fraktionering

Historiskt har standardfraktionering vid adjuvant RT för bröstcancer varit 50 Gy/25 fraktioner I slutet av 1990-talet och början av 2000-talet genomfördes dock flera studier som undersökte möjligheten att ge en milt hypofraktionerad behandling (> 2Gy/fraktion och dag). Whelan-studien randomiserade 1 234 kvinnor efter BCS till strålbehandling mot kvarvarande bröst med 42,56 Gy/16 fraktioner vs 50 Gy/25 fraktioner [640]. Efter 10 år sågs ingen skillnad i lokala återfall (6,2 % vid 42,56 Gy vs 6,7 % vid 50 Gy) eller överlevnad. START-studierna inkluderade totalt > 4 400 patienter, varav 2 215 i START-B som randomiserade mellan 40,05 Gy/15 fraktioner vs 50 Gy/25 fraktioner [641]. Ej heller här sågs någon skillnad i återfall eller överlevnad. Snarare sågs i START B en trend till färre lokoregionala återfall i gruppen som fick hypofraktionering (4,3 % vid 40 Gy vs 5,5 % vid 50 Gy, 95 % KI 0,51–1,16). Senbiverkningarna telangektasier, bröstödem samt bröstsammandragning var signifikant lägre vid 40 Gy. En metaanalys inkluderande bl.a. dessa studier och totalt 8 228 patienter kunde inte påvisa någon skillnad mellan 50 Gy/25 fraktioner och hypofraktionering (28,5–42,5 Gy givet med 5–16 fraktioner) avseende lokala återfall, bröstcancerspecifik överlevnad, total överlevnad, toxicitet, eller kosmetiskt utfall [642].

Fast Forward-studien inkluderade strax över 4 000 kvinnor 2011–2014 och randomiserade mellan 40,05 Gy/15 fraktioner vs en ultrahypofraktionerad behandling med 26,0 Gy/5 fraktioner alt. 27,0 Gy/5 fraktioner [643]. Efter en medianuppföljning på 71,5 månader sågs ingen skillnad i återfall eller överlevnad (lokala återfall 2,3 % vid 40 Gy, 2,0 % vid 27 Gy, 1,5 % vid 26 Gy). Påverkan på normalvävnad bedömdes av läkare, patienterna själva samt via fotografier. En något försämrad kosmetik sågs i armen som fick 27 Gy jämfört

med 40 Gy, medan inga signifikanta skillnader fanns mellan 26 Gy och 40 Gy. Uppföljningstiden är fortfarande relativt kort. Samtidigt har data från tidigare studier, bland annat START-B, visat att skillnaderna mellan studiearmarna avseende återfall och biverkningar är relativt konstanta mellan 5 och 10 år[640, 641, 643].

Således rekommenderas vid strålbehandling mot bröst-toraxvägg 40,05 Gy/15 fraktioner för patienter ≤ 50 år och 26,0 Gy/5 fraktioner för patienter ≥ 51 år som ej ska ha boost [635]. Detta gäller både invasiv tumör, DCIS, samt vid partiell bestrålning.

14.2.4 Boost

Tidigare studier har visat att en boost mot tumörbädden minskar risken för lokala återfall [644-646]. I Bartelinks studie inkluderades närmare 5 500 kvinnor och randomiserades till 50 Gy +/- 16 Gy boost (givet med 2 Gy per fraktion). Efter 20 år sågs ingen påverkan på överlevnad, men däremot en minskning av lokala återfall med boost. Vinsten var störst för yngre patienter (absolut riskreduktion: ≤ 40 år ~12 %, 41–50 år ~6 %, > 50 år ~3 %). Boost ökade risken för fibros, men detta sågs framför allt hos äldre kvinnor medan risken för allvarlig fibros ej ökade för de ≤ 40 år. I START B gavs boost 10 Gy/5 fraktioner till patienter ≤ 50 år, men även till vissa äldre.

Således rekommenderas en boost till tumörbädden för kvinnor ≤ 50 år. Eftersom vinsten är störst hos de allra yngsta patienterna, samtidigt som de har lägst risk för fibros, är en lämplig dos för kvinnor ≤ 40 år 16 Gy/8 fraktioner. Medan för kvinnor 41–50 år kan en något lägre boostdos på 10 Gy/5 fraktioner i enlighet med START-B anses rimligt. Boosten kan ges sekventiellt med 2 Gy/ fraktion eller med hypofraktionering. Ett praktiskt och dosfördelningsmässigt bra alternativt är att ge simultant integrerad boost enligt Import High [647]. För mer information angående doser och teknik var god se Svenska Bröstradioterapigruppens riktlinjer.

För att optimalt kunna definiera boostvolymen och hålla den så liten som möjligt rekommenderas inläggning av clips under operationen (se 13.2 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi).

14.3 Strålbehandling mot toraxväggen efter mastektomi vid körtelnegativ (N0) invasiv bröstcancer

Strålbehandling efter mastektomi är generellt inte indicerad för patienter utan lymfkörtelmetastaser [620]. När det gäller patienter med brösttumörer

≥ 50 mm och friska lymfkörtlar finns studier som talar både för och emot postoperativ strålbehandling. I två danska randomiserade studier noterades numeriskt en kliniskt relevant riskminskning av lokala återfall [648, 649]. Dessutom finns också några icke-randomiserade studier vid tumörer ≥ 50 mm som ger stöd för strålbehandling mot toraxväggen [650, 651]. Det finns dock andra studier som talar emot att strålbehov finns vid T3N0-tumörer efter mastektomi om modern systemisk behandling ges [652, 653].

Vårdprogrammet rekommenderar i första hand strålbehandling mot toraxväggen efter mastektomi vid T3N0M0-tumörer, men eftersom evidensläget är svagt kan individuella undantag göras i samråd med patienten. Detta kan t.ex. gälla om man önskar förbättra möjligheterna för rekonstruktion av bröstet. Data kan även extrapoleras till att innefatta kvinnor med en utbredd multifokal tumör inom ett område > 5 cm, men här är evidensläget för nyttan av RT än svagare.

Angående fraktionering mot toraxväggen rekommenderas hypofraktionerad behandling enligt START-studierna, 40 Gy/15 fraktioner för patienter ≤ 50 år och Fast Forward 26 Gy/5 fraktioner om patienten är ≥ 51 år [641, 643, 654, 655].

14.4 Strålbehandling mot bröst-toraxvägg och regionala körtlar vid körtelpositiv (N+) bröstcancer

I EBCTCG:s metaanalys från 2014 undersöktes nyttan av lokoregional RT efter mastektomi och axillkirurgi [620]. Analysen inkluderade 8 135 kvinnor inkluderade i studier mellan 1964–1986. Sammantaget sågs ingen vinst avseende återfall eller bröstcancerdödlighet för patienter med N0-sjukdom, men däremot vid N+-sjukdom. I metaanlysen från 2023 jämfördes i stället studier där man gett mer respektive mindre körtelbestrålning [656]. Vilka körtelstationer som inkluderats i respektive arm varierade mellan studierna, men den vanligaste skillnaden var ett tillägg av mammaria-interna körtlarna (IMN). Här sågs ingen nytta av en utökad strålbehandling i äldre studier, men däremot en vinst i de nyare, vilka huvudsakligen inkluderade patienter från EORTC 22922/10925, MA20, och DBCG-analysen beskrivna nedan [657-659]. Den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten efter 15 år i EBCTCG:s metaanalys från 2023 var 2,7 % för patienter med 1–3 positiva lymfkörtlar och 4,5 % för dem med 4 eller fler positiva lymfkörtlar [656].

EORTC 22922/10925 inkluderade i slutet av 1990-talet/början av 2000-talet 4 004 bröstcancerpatienter med central/medial tumör alternativt N+-tumör

oavsett lokalisation och randomiserade mellan helbröst-toraxväggbestrålning enbart vs tillägg av RT mot mediala fossa supraklavikularis (fscl) och IMN. Efter 15 års uppföljning sågs en vinst avseende återfall och bröstcancerdödlighet (19,8 % vs 16,0 %), men ingen signifikant skillnad i total överlevnad (70,9 % vs 73,1 %) %) [657].

MA.20 inkluderade i början av 2000-talet 1 832 kvinnor med N+ eller högrisk N0-sjukdom och randomiserade mellan RT enbart mot kvarvarande bröst efter BCS vs tillägg av RT mot körtlar i axill (nivå 1–3), fscl och IMN. Efter 10 års uppföljning sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad (OS) (81,8 % vs 82,8 %) eller bröstcancerdödlighet (12,3 % vs 10,3 %), men däremot en minskning av lokoregionala samt fjärråterfall (disease-free survival 77,0 % vs 82,0 %) [658].

Med dagens förbättrade systemiska behandlingar, vilken lett till en kraftigt förbättrad överlevnad och minskning av lokoregionala återfall, är ett högaktuellt ämne möjligheten till de-eskalering av regional behandlingen vid bröstcancer. AMAROS-studien inkluderade i början av 2000-talet 1 425 patienter med positiv portvaktskörtel (SN) och randomiserade mellan axillutrymning och RT mot axillen [660]. Efter 10 år sågs ingen skillnad i axillärt återfall (0,93 % vs 1,82 %), totalöverlevnad eller sjukdomsfriöverlevnad, men mer lymfödem med kirurgi. Ett liknande upplägg har OTOASOR-studien som inte heller den visar någon skillnad i regionala återfall eller överlevnad efter 8 års uppföljning [416].

Den svenska SENOMAC-studien har 2015–2021 inkluderat 2 540 patienter och randomiserat mellan axillutrymning (ALND) och SN-biopsi vid makrometastas i SN [661]. Regional strålbehandling gavs i båda studiearmarna. Data avseende överlevnad och återfall vid 5 år har publicerats i New England Journal of Medicine [662]. Resultatet visade att den återfallsfria överlevnaden var mycket lika oavsett behandlingsarm, 89,7 % för dem som behandlats med SN-biopsi och 88,7 % för dem som genomgått axillutrymning.

Med detta avstås i dag i allt större utsträckning ALND till kliniskt nodnegativa patienter som ej fått neoadjuvant cytostatikabehandling och har en begränsad körtelspridning vid SN-biopsi. Avseende möjligheten att avstå även RT mot regionala körtelstationer till patienter med en begränsad lymfkörtelspridning är dock data fortfarande begränsade. ACOZOG Z0011 studien inkluderade i början av 2000-talet 891 patienter med positiv SN och randomiserade mellan ALND vs ingen ytterligare axillbehandling [414]. Efter 5 och 10 år sågs ingen skillnad i återfall eller överlevnad (OS 83,6 % med ALND och 86,3 % med SN enbart). Studien har dock fått kritik eftersom man inte nådde sitt inklusionsmål, och en stor andel av inkluderade patienter hade enbart

mikrometastas (vilka fördelades något ojämnt mellan studiearmarna). Dessutom visade en närmare analys av given RT för en andel av patienterna att 19 % fått regional RT utanför studieprotokollet, och ytterligare ~40 % RT mot kvarvarande bröst inkluderande höga tangenter som täckte en stor del av nivå I-II av axillen [419]. Det är därför tveksamt om Z0011-studien kan besvara frågan om det är säkert att avstå inte bara ALND utan även regional RT vid makrometastas i SN.

Ett liknande upplägg som Z0011 har SINODAR-ONE som randomiserat 889 patienter med T1-2 tumör och 1–2 SN-makrometastaser efter BCS eller mastektomi till ALND vs ingen ytterligare axillbehandling [663]. Ingen signifikant skillnad ses efter 3 år med enbart ett axillärt återfall i vardera behandlingsarmen. OP-TIMAL-studien randomiserade 487 patienter med SN-metastas till lokoregional RT vs enbart WBRT [664]. Efter 5 år sågs ingen skillnad i lokoregionala återfall (3,5 % vs 3,4 %) eller sjukdomsfriöverlevnad (93,7 % vs 93,8 %).

Beroende på hur man tolkat data från Z0011-studien och nyare studier varierar rekommendationerna avseende regional bestrålning vid 1–3 SN-metastaser över Europa. Pågående studier som utvärderar nyttan av regional RT vid primär begränsad körtelspridning (utan föregående neoadjuvant behandling) är brittiska POSNOC som randomiserar patienter med T1-2 tumör och 1–2 SN-makrometastaser mellan någon form av axillbehandling (ALND eller axillär strålning) vs ingen ytterligare axillbehandling. Samt kanadensiska MA.39 som randomiserar patienter med ER+HER2- T1-2-tumör med lågt OncotypeDX och 1–3 axillmetastaser (tillåtet antal beroende på typ av kirurgi) mellan regional RT vs ingen regional RT.

Sedan april 2023 pågår även den svenska studien T-REX (Tailored regional external beam radiotherapy in clinically node negative breast cancerpatients with 1–2 sentinel node macrometastases) [665]. Denna inkluderar patienter med ER+HER2- T1-2-tumör, kliniskt N0 men med 1–2 SN-makrometastaser och randomiserar mellan standard lokoregional RT eller ingen körtelbestrålning. I båda studiearmarna ges WBRT efter BCS, medan en patient i deeskaleringsarmen opererad med mastektomi inte får någon strålning (med undantaget om toraxväggsbestrålning är indicerat på grund av multifokalitet).

14.4.1 Fraktionering

Standardbehandling vid bröstcancer har tidigare varit 50 Gy/25 fraktioner. Detta har dock under det senaste decenniet ersatts av en mild hypofraktionering vid WBRT i och med START-studierna och Whelan studien

(se ovan) [640, 641]. I START-studierna fick 14,7 % (864/5 861) lokoregional RT. Man har för dessa patienter publicerat en separat genomgång av arm- och skulderfunktionen med medianuppföljningstid på 10 år, och finner ingen signifikant skillnad mellan konventionell och hypofraktionerad strålbehandling [666]. Liknande resultat ses i ytterligare studier och retrospektiva analyser där en mild hypofraktionering inte ökat återfallsrisken och inneburit en likvärdig eller lägre biverkningsrisk [667-669]. I enlighet med konsensusriktlinjer från ESTRO och St Gallen rekommenderas därför 40,05 Gy/15 fraktioner som standardfraktionering vid lokoregional RT [217, 635, 670].

Avseende ultrahypofraktionering (26 Gy/5 fraktioner) som i Fast Forward studien, finns ännu enbart data publicerade för bröst-toraxväggsbestrålning [643]. Uppföljning pågår av patienter som fått lokoregional RT, men tills dessa data publicerats kan inte denna fraktionering rekommenderas vid behandling av regionala körtelstationer.

14.4.2 Targetvolymer

Vid regional körtelbestrålning inkluderas rutinmässigt körtlar i axillen nivå II–III samt fscl (nivå IV) i targetvolymen. För patienter som inte genomgått ALND, utan enbart SN-biopsi eller TAD (targeted axillary dissection) inkluderas även axillnivå I så som i AMAROS-studien [660].

14.4.2.1 Parasternalbestrålning

Majoriteten av de studier som visat en vinst av regional RT har inkluderat IMN i strålvolymen. I en EBCTCG-analys från 2014 inkluderades IMN i 20 av 22 analyserade studier, och även i MA.20 och EORTC 22922/10925 ingick IMN som en del av strålvolymen. Effekten specifikt av RT mot IMN har undersökts i en fransk studie där mastektomerade patienter (n=1 334) randomiserade till RT mot toraxvägg och fscl +/- IMN [671]. Behandlingen gavs med äldre teknik utan modern dosplanering. Efter 10 år var OS 53,2 % för dem med IMN-RT och 49,9 % för dem utan, en skillnad som inte nådde statistisk signifikans. Risken för hjärtfibros var något högre i gruppen med IMN-RT (2,2 % vs 1,7 %).

Med detta och en oro för den överdödlighet i hjärtsjukdom och sekundära maligniteter som tidigare studier förknippat med postoperativ bröstbestrålning, beslutade man 2003 vid skapandet av gemensamma svenska riktlinjer att inte inkludera IMN i rekommenderad targetvolym, eftersom bevisad nytta ansågs tveksam i förhållande till de ökade stråldoser till hjärta och lunga IMN-bestrålning innebär. I Danmark valde man i stället att undvika IMN-RT enbart vid vänstersidig lokoregional RT, medan det fortsatt gavs vid högersidig RT. Efter 15 års uppföljning sågs en vinst avseende OS (60,1 % vs 55,4 %) samt

bröstcancerdödlighet (31,7 % vs 33,9 %) för de patienter som fått en högersidig RT inkluderande IMN [659]. Vinsten med IMN-RT var tydligast för kvinnor med ≥ 4 körtelmetastaser och/eller central/medial tumör. För dessa var numbers needed to treat 14 för att undvika en död i bröstcancer på 8 år [672]. Ingen skillnad sågs i frekvens av ischemisk hjärtsjukdom eller icke bröstcancerrelaterad död mellan grupperna.

Dessa data ihop med modern dosplanering som ger god möjlighet att kontrollera och begränsa stråldoser till hjärta och lunga har gjort att IMN-RT idag i Sverige rekommenderas till patienter med central/medial tumör och/eller ≥ 4 körtelmetastaser.

14.5 Strålbehandling efter preoperativ systemisk behandling

Komplett patologisk remission (pCR) efter preoperativ behandling är tydligt kopplad till bättre prognos och andelen patienter som går i pCR under behandling har ökat med effektivare systemiska behandlingar. Frågan om man kan de-eskalera RT till dessa patienter har väckts, men fram tills nu har det saknats evidens från randomiserade studier. Studien NSABP B-51/RTOG 1304 har randomiserat patienter med cT1-3 N1-sjukdom som har pCR i axillen efter preoperativ behandling till lokal eller lokoregional RT. Studien som presenterades i San Antonio 2023 har inkluderat ca 1 600 patienter med en medianuppföljningstid på cirka 5 år. Axillkirurgin bestod i axillutrymning hos cirka hälften respektive enbart portvaktskörtel-biopsi hos cirka hälften, och även patienter med kvarvarande ITC (≤ 0,2 mm) inkluderas. Efter 5 år var den sjukdomsfria överlevnaden 92,7 % med regional RT och 91,8 % utan regional RT. Studien uppfyllde primärt uppsatta kriterier för att visa att behandling med och utan regional RT var lika bra ur effektsynpunkt. I väntan på definitiv publikation av studieresultaten bedöms det rimligt att öppna för möjligheten att avstå regional RT hos patienter som konverterar från cN1 (fritt rörliga axillära körtlar) till ypN0 efter preoperativ behandling. Detta gäller både för patienter opererade med axillutrymning och de opererade med enbart portvaktskörtel.

ATNEC är ytterligare en pågående studie på samma patientpopulation där patienter efter en negativ portvaktskörtelbiopsi eller TAD randomiseras till antingen regional behandling (axillutrymning eller regional RT) eller inte (ingen axillutrymning, ingen regional RT) med mål att inkludera 1 900 patienter. Frågan om det går att avstå ALND hos patienter som inte erhållit pCR i SN efter preoperativ behandling studeras i ALLIANCE A011202 där patienter

randomiseras till ALND och lokoregional RT alternativt enbart lokoregional RT.

14.6 Ledtider

Det saknas randomiserade data angående ledtider från operation till RT. Men en systematisk översikt avseende återfall i förhållande till fördröjd start av strålbehandling efter BCS visade en ökad relativ risk för lokalt återfall på 1,08 per månads fördröjning (95 % KI 1,02–1,14 %) [673]. Den absoluta risken är relaterad till grundrisk för lokala återfall och bör således vara högre för patienter med mer biologiskt aggressiv tumör.

14.7 Ordningsföljd och säkerhet vid sekventiell/konkomittant systemisk behandling

Efter avslutad cytostatikabehandling rekommenderas en ledtid om ca 4 veckor innan start av strålbehandling. Endokrin behandling med tamoxifen eller aromatashämmare kan ges samtidigt med strålbehandling [649, 674]. Adjuvant kapecitabin efter tidigare neoadjuvant cytostatika ges i sekvens, dvs. före eller efter RT [253].

Avseende nyare läkemedel har nyligen en stor genomgång gjorts inom ESTRO med konsensusriktlinjer avseende säkerheten att använda dessa vid adjuvant respektive palliativ strålbehandling för bröstcancer [675]. Inom expertgruppen fanns en stark konsensus att trastuzumab/pertuzumab/lapatinib kan ges parallellt med strålbehandling oavsett lokalisation för denna. Trastuzumab emtansin verkar öka biverkningsrisken något om det ges parallellt med adjuvant bröstbestrålning. Samtidigt är biverkningsfrekvensen fortsatt så låg att kombinationen kan ges. Vid palliativ RT mot hjärnmetastaser har man däremot sett en ökad risk för radionekros vid samtidigt behandling med trastuzumab emtansin, så detta bör undvikas [676].

För CDK 4/6-hämmare finns ännu sparsamt med data avseende eventuella risker vid kombination med RT. Därför rekommenderas tills vidare inte konkomittant behandling i en adjuvant situation medan vid palliativ RT får en nytta vs riskbedömning göras i varje individuellt fall [677].

Avseende immunterapi finns ett flertal studier som visar att kombination med RT är säker [678], även om data specifikt vid RT för bröstcancer ännu är begränsad. I KEYNOTE-studien sågs dock inga ökade risker med kombinationen av pembrolizumab och adjuvant bröststrålbehandling [679].

14.8 Biverkningar

Vid adjuvant RT för bröstcancer finns risk för biverkningar i närliggande organ. Lindriga akuta biverkningar från huden med irritation och rodnad är vanliga [680]. Pneumonit med debut de första månaderna efter RT är relativt ovanligt med moderna strålbehandlingstekniker och ses framför allt vid regimer med potentiellt hög lungdos, t.ex. behandling som involverar IMN [681]. Diagnosen ställs med hjälp av labbvärden (SR och CRP), samt en typisk radiologisk bild. Behandling utgörs av en kombination av kortison och antibiotika, där lungspecialist kan konsulteras i svåra fall [682].

Sena biverkningar kan uppstå inom de första åren till decennier efter RT. Lokala besvär inkluderar försämrad kosmetik med fibros och telangiektasier i huden, samt en risk för rörelseinskränkning i skulderpartiet och lymfödem i arm och bröst [415, 666]. Skador på plexus brachialis är sällsynt vid fraktioner på 2–2,67 Gy [683].

En liten men signifikant ökad risk för sekundära maligniteter (framför allt lungcancer) har påvisats från 5 år efter RT, och fortsätter öka med längre uppföljning. Risk för kardiovaskulära biverkningar föreligger framför allt vid vänstersidig RT. En ökad incidens av i första hand ischemisk hjärtsjukdom men även andra kardiella tillstånd som perikardit, klaffsjukdom och hjärtsvikt har observerats inom de först åren efter RT och fortsätter öka över tid [684, 685]. Flera studier har visat att risken för kranskärlssjukdom ökar linjärt med medeldosen till hjärtat och LAD [686-689]. Riktlinjer för dosrestriktioner till hjärtat och övriga riskorgan är angivna på Svenska Bröstcancergruppens hemsida www.swebcg.se/vardprogram, ”Riktlinjer-för-volymer och teknik vid strålbehandling”. Tidigare hjärt-kärlsjukdom och rökning är starka riskfaktorer för att utveckla kardiella strålbiverkningar samt lungcancer och bör beaktas vid behandlingsbeslut. Det är viktigt att rökare får ett maximalt stöd för att kunna sluta röka [622, 684].

Metoder med andningsstyrd strålbehandling, s.k. gating, sänker stråldos till lungor, hjärta och LAD och rekommenderas till patienter där risk för höga hjärtdoser föreligger, i första hand vid vänstersidig RT och vid lokoregional lymfkörtelbestrålning där IMN ska inkluderas. Hos patienter där det är svårt att uppnå dosrekommendationer med konventionell fotonbestrålning kan i vissa fall IMRT- och VMAT-teknik (volumetric arc therapy) ge en fördel. I dessa fall kan även protonbehandling övervägas [690, 691]. För de patienter som uppfyller kriterierna för partiell bröstbestrålning ger detta lägre riskorgansdoser än om hela bröstet bestrålas [634].

14.9 Invasiv bröstcancer

14.9.1 N0-sjukdom

Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot det kvarvarande opererade bröstet (++++).
- Till kvinnor ≥ 51 år: 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktioner, 5 fraktioner/vecka (++++) alt. 26 Gy/5 fraktioner, 5,2 Gy/fraktioner, 5 fraktioner/vecka (+++).
- Till kvinnor 41–50 år: 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktioner, 5 fraktioner/vecka med simultant integrerad boost (3,05 Gy/fraktion, 15 fraktioner till totalt 45,75 Gy i boostområdet). (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år: 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktioner, 5 fraktioner/vecka + simultant integrerad boost (3,2 Gy/fraktion., 15 fraktioner till totalt 48 Gy i boostomårdet (++++).
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. I andra hand föreslås simultant integrerad boost mot operationsområdet (3,05–3,2 Gy/fraktion, 15 fraktioner till totalt 45,75–48 Gy i boostomårdet. (++++).
- Partiell bröstbestrålning (PBI), 40 Gy/15 fraktioner alternativt 26 Gy/5 fraktioner, kan ges om ≥ 51 år, luminal subtyp, < 3 cm, ej LVI, ej invasiv lobulär cancer, grad 1–2, låg och intermediär grad DCIS (storlek < 25 mm med marginal > 2 mm), unicentrisk/unifokal, > 2 mm marginal, N0, ej aktuell för cytostatikabehandling (++++).
- Vid ER-positiv, HER2-negativ invasiv bröstcancer ≤ 20 mm, grad 1–2 och N0 hos patienter >65 år som får postoperativ endokrin behandling kan man i samråd med patienten välja att avstå från postoperativ strålbehandling, till priset av en ökad risk för lokalrecidiv (++++).

Efter mastektomi

- Vid T1–T2-tumörer (≤ 50 mm) som är radikalt avlägsnade ges ingen strålbehandling (++++).
- Vid T3–T4-tumörer (> 50 mm) ges strålbehandling mot toraxväggen (vid T4-tumör överväg att inkludera regionala lymfkörtlar). Till kvinnor ≤ 50 år: 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktioner, 5 fraktioner/vecka. Till kvinnor ≥ 51 år: 26 Gy/5 fraktioner, 5,2 Gy/fraktioner, 5 fraktioner/vecka alt. 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktioner, 5 fraktioner/vecka (+++). Detta kan även övervägas vid utbredd multifokal växt (extent > 50 mm).

- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. Om ytterligare kirurgi ej är möjlig kan strålbehandling ges mot toraxväggen med boostdos mot det icke-radikalt opererade område. Boosten ges lämpligen simultant integrerat med dosen 3,05–3,2 Gy/fraktion, 15 fraktioner till totalt 45,75–48 Gy (++++).
- Ingen strålbehandling mot regionala lymfkörtlar (övervägs dock vid T4-tumör).

14.9.2 pN+-tumör – efter partiell mastektomi

T1–T2-tumörer

- Till kvinnor ≥ 51 år ges strålbehandling med 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka mot det kvarvarande bröstet samt mot regionala lymkörtelstationer (++++).
- Till kvinnor 41–50 år ges strålbehandling mot det kvarvarande bröstet med 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion med simultant integrerad boost (3,05 Gy/fraktion, 15 fraktioner till totalt 45,75 Gy mot operationsområdet i bröstet samt 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka mot regionala lymkörtelstationer (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år ges strålbehandling mot det kvarvarande bröstet med 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka + simultant integrerad boost (3,2 Gy/fraktion, 15 fraktioner till totalt 48 Gy mot operationsområdet i bröstet, samt 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka mot regionala lymkörtelstationer. (++++).

Att notera runt indikation för regional strålbehandling

- Vid mikrometastaser (neoadjuvant behandling ej given): Ingen postoperativ strålbehandling mot regionala lymfkörtlar (+++).
- Makrometastas oavsett antal: Strålbehandling mot axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitierna 1–3: 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating (+++). Vid lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar kan parasternalområdet uteslutas (++).
- Boost mot tumörbädden ges på samma sätt som vid N0 sjukdom (se ovan).
- Den regionala strålbehandlingen ska inkludera också level 1 vid positiv portvaktskörtel hos patienter som inte är axillutrymda.

- Om axillutrymd med endast en makrometastas och tumören är av grad 1, kan man överväga att enbart stråla kvarvarande bröst efter bröstbevarande kirurgi (++).
- Vid T1-2-tumör, ER+HER2 – och 1–2 SN-makrometastaser (ej axillutrymd) överväg inklusion i T-REX studien.
- För patienter som konverterar från cN1 till ypN0 efter preoperativ behandling kan man överväga att avstå regional RT. Möjligheten att avstå gäller även vid kvarvarande ITC (≤ 0,2 mm) men vid mikrometastaser (> 0,2 mm) efter preoperativ behandling ska dock regional RT ges. Strålbehandling ges fortfarande mot kvarvarande bröst.

14.9.3 N+-sjukdom – efter mastektomi

T1–T2-tumörer

- Vid mikrometastaser (neoadjuvant behandling ej given): Ingen postoperativ strålbehandling (+++).
- Makrometastas oavsett antal: Strålbehandling mot toraxvägg, axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitier 1–3, 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating (+++). Vid lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar kan parasternalområdet uteslutas (++).
- Den regionala strålbehandlingen ska inkludera också level 1 vid positiv portvaktskörtel hos patienter som inte är axillutrymda.
- Om axillutrymd med endast en makrometastas och tumören är av grad 1, kan man avstå från strålbehandling (++).
- Vid T1-2-tumör, ER+HER2 – och 1–2 SN-makrometastaser (ej axillutrymd). Överväg inklusion i T-REX studien.
- För patienter som konverterar från cN1 till ypN0 efter preoperativ behandling kan man överväga att avstå regional RT. Möjligheten att avstå gäller även vid kvarvarande ITC (≤ 0,2 mm) men vid mikrometastas (> 0,2 mm) efter preoperativ behandling ska dock lokoregional strålning ges.

T3–4-tumörer

- Strålbehandling mot toraxvägg och lymfkörtelstationer (om T4 även vid en mikrometastas) omfattande axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitier 1–3, 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion, 5 fraktioner/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 toraxväggen med boostdos mot det icke-radikalt opererade området. Boosten ges lämpligen simultant integrerat med dosen 3,05–3,2 Gy/fraktion, 15 fraktioner till totalt 45,75–48 Gy.
- Om makroskopisk resttumör bör slutdosen i tumörområdet vara 70 Gy i EQD2 (++++).

14.9.4 Duktal cancer in situ

Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet. För kvinnor ≤ 50 år, 40 Gy/15 fraktioner, 2,67 Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka med simultant integrerad boost (3,05–3,2 Gy/fraktion, 15 fraktioner till totalt 45,75–48 Gy (+++).
- För kvinnor ≥ 51 år är 26 Gy/5 fraktioner, 5,2 Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka (++), utan boost.
- Överväg att avstå från strålbehandling för patienter med låg risk för återfall om allt av följande föreligger, låg risk enligt RTOG (++):
  - Mammografiupptäckt
  - icke-palpabel tumör
  - < 25 mm
  - nukleargrad 1 eller 2 utan nekroser
  - resektionsmarginal ≥ 3 mm.

Efter mastektomi

- Ingen postoperativ strålbehandling (++++).

Tabell 3. 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. toraxvägg + 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.*

\# *Partiell bröstbestrålning (PBI) kan ges om≥ 51 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 > 2 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.*

** *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 Postoperativ medicinsk behandling

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 och evidensgradering upp till diskussion.

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.

Det går inte att fastslå en gräns för överdödlighet [692]. När cytostatika kan rekommenderas beror på sjukdomens biologi, patientens biologi, patientens inställning och patientens livssituation. Om risken för återfall är stor, som för lymfkörtelnegativa tumörer med riskfaktorer och majoriteten av lymfkörtelpositiva tumörer, 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 [693, 694].

15.2 Tilläggsbehandling med cytostatika för HER2-negativ bröstcancer

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 (++++).
- Vid osäkerheter kring riskstratifiering (se figur 10) av lymfkörtelnegativ ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer avseende riskgrupp hos postmenopausala kvinnor bör man utföra genexpressionsanalys (++++).
- Genexpressionsanalys bör övervägas hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1–3 positiva lymfkörtlar där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför beslut om cytostatikaindikation (+++).
- Genexpressionsanalys med Oncotype Dx kan övervägas hos premenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ och lymfkörtelnegativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering (++).
- Vid trippelnegativ bröstcancer rekommenderas cytostatika hos patienter med tumörstorlek > 5 mm eller lymfkörtelpositiv sjukdom (++++).
- Grundprincipen vid tilläggsbehandling med cytostatika är att en antracyklinkombination (EC) ska ges i sekvens med en taxan (docetaxel eller paklitaxel), till exempel (++++):
  - E90 + C600 x 3–4 → docetaxel 100 x 3–4 givet var tredje vecka, eller den omvända sekvensen med docetaxel först.
  - E90 + C600 x 3–4 → paklitaxel x 9–12 givet veckovis, eller den omvända sekvensen.
- För patienter ≤ 65 års ålder med lymfkörtelpositiv bröstcancer, rekommenderas i första hand dostät antracyklin–taxanbaserad cytostatikabehandling med E90 + C600 x 4 varannan vecka följt av paklitaxel x 12 veckovis eller paklitaxel 175 x 4 varannan vecka eller docetaxel 75 x 4 varannan vecka eller den omvända sekvensen (++++).
- För patienter med trippelnegativ bröstcancer kan kapecitabin-innehållande cytostatikabehandling övervägas som ett alternativt schema för att öka dosintensiteten (+++):
  - docetaxel 60 + (kapecitabin 900 x 2 dag 1–14) x 3–4 → E75 + C600 + (kapecitabin 900 x 2 dag 1–14) x 3–4, givet var tredje vecka.
- DPD-test (dihydropyrimidindehydrogenas) bör utföras på alla patienter innan start av behandling med kapecitabin (+++).

- För patienter med trippelnegativ bröstcancer som inte har erhållit preoperativ cytostatika kan tillägg av adjuvant karboplatin övervägas (+++).
- För patienter med kontraindikation mot taxan, kan man ge adekvat doserad antracyklinregim såsom E 75–90 + C x 6 givet var tredje vecka (+++).
- För patienter med måttlig återfallsrisk eller där antracykliner bedöms mindre lämpliga, kan man ge D75 + C600 x 6 (+++).
- G-CSF bör i allmänhet ges vid regimer kopplade till risk för neutropen feber > 20 % eftersom det reducerar risken för infektionskomplikationer (++++).
- Väntetiden från kirurgi till initiering av postoperativ cytostatikabehandling bör inte överstiga 4–5 veckor (SVF-dokument), speciellt hos patienter med hög risk för återfall (trippelnegativ bröstcancer, N+) (+++).

15.2.1 Postoperativ cytostatikabehandling med antracyklin och taxan

Sammanfattning

- Antracyklinbaserad cytostatikabehandling ger 21 % relativ minskning motsvarande cirka 6,5 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten efter 10 år (++++).
- Högre kumulativa antracyklindoser och längre behandlingslängd ger ytterligare minskning av återfallsrisk på bekostnad av högre risk för akut leukemi och hjärtsvikt (+++).
- Cytostatikabehandling där taxan ingår ger jämfört med behandling utan taxan 12 % relativ minskning samt 3,6 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten (++++).
- Parallell behandling med antracyklin och taxan (TAC) ger jämfört med antracyklinfria regimer (TC) 42 % relativ minskning motsvarande 8,7 % absolut minskning av återfallsrisk, och 35 % relativ minskning motsvarande 4,2 % absolut minskning av bröstcancerdödlighet (++++).
- Sekventiell behandling med antracyklin i 3–4 cykler och taxan i 3–4 cykler är likvärdig med TC i 6 cykler (++++).
- Dostäta regimer med behandling varannan vecka reducerar risken för återfall med 4,3 % (17 % relativ riskminskning) och förbättrar bröstcancerdödligheten med 2,8 % i absoluta tal (14 % relativ minskning) jämfört med exakt samma regimer givna var tredje vecka (++++).

- Sekvensbehandling med antracykliner och taxaner ger en 3,2 % absolut minskning av återfall och 2,1 % av bröstdödlighet jämfört med parallell behandling (++++). Dostät sekvensbehandling verkar inte vara statistiskt signifikant bättre än 6 cykler med TAC (+++).
- Docetaxel i 3 veckors regim är mer effektivt än paklitaxel (+++), men effekten beror även på fraktionering där paklitaxel givet veckovis är mer effektivt än paklitaxel givet var tredje vecka (+++). Docetaxel given var tredje vecka och paklitaxel given veckovis är likvärdiga (+++).
- Det finns ingen skillnad mellan upfront taxaner och upfront antracykliner i sekvensbehandling avseende effektivitet (++++).
- G-CSF som tillägg till cytostatika minskar risken för neutropen feber med 73 % (+++) och för tidiga dödsfall med 68 % (++).

15.2.1.1 Bakgrund

Vår kunskap och aktuella riktlinjer vad det gäller tilläggsbehandling med cytostatika efter operation för bröstcancer baseras på stora metaanalyser av individpatientdata genomförda av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Data som presenteras nedan härrör från tre EBCTCG-metaanalyser som publicerades 2012 [695] (n = 100 000, 123 randomiserade studier), 2019 [696] (n = 37 298, 26 randomiserade studier) och 2023 [697] (n = 100 000, 86 randomiserade studier, delvis en uppdatering av EBCTCG 2012). En viktig slutsats av samtliga EBCTCG-metaanalyser är att ålder, lymfkörtelstatus, tumörstorlek, differentieringsgrad, östrogenreceptorstatus och tamoxifenanvändning inte på något tydligt sätt påverkar den relativa riskminskningen för bröstcancerrelaterad död, oavsett jämförelse (antracyklin vs ingen behandling, tillägg av taxan, dostät cytostatika, etc.). Den relativa riskminskningen med dostät antracyklin och taxan är cirka 40 %, medan den absoluta vinsten beror på den absoluta risken patienten skulle ha utan cytostatikabehandling, vilket hos ER-positiva är den risk som återstår efter lämplig endokrin behandling.

Dostäta regimer som ges varannan vecka, med samma doser som man rutinmässigt ger var tredje vecka, måste ges med G-CSF. Riktlinjer från ASCO [698] och NCCN (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) rekommenderar vidare att primär G-CSF-profylax bör användas om risken för febril neutropeni är över 20 %, till exempel E100C + Docetaxel 100, TC 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) [699]. Vid anemi sekundärt till cytostatikabehandling så ska erytropoetiner i princip inte användas, eftersom data visar försämrad prognos [700].

15.2.1.2 Antracyklin

Postoperativ antracyklin (n = 8 575, 82 % var lymfkörtelpositiva) minskar 10 års återfallsrisk (RR 0,73, 95 % CI 0,68–0,79, absolut vinst 8 %), bröstcancerdödlighet (RR 0,79, 95 % CI 0,72–0,85, absolut vinst 6,5 %) och total dödlighet (RR 0,84, 95 % CI 0,78–0,91, absolut vinst 5,0 %) [695]. För jämförelser mellan äldre CMF-regimer och ingen behandling eller antracyklin-baserade regimer, hänvisar till tidigare versioner av NVP Bröstcancer.

Studier som ingår i EBCTCG 2012 hade inte rapporterat HER2-status. Två poolade analyser av randomiserade studier (n = 6 564 respektive n = 3 452) har visat statistiskt signifikant interaktion mellan HER2-positivitet och nytta av antracyklinbehandling [701, 702]. Däremot har även patienter med icke-HER2-amplifierade tumörer förbättrad överlevnad med antracyklinbaserade regimer i dessa och andra stora poolade analyser [697, 702, 703].

15.2.1.3 Tillägg av taxan

Vid EBCTCG:s nyligen uppdaterade metaanalys påvisades efter 10 års uppföljning att tillägg av taxan till samma antracyklinregim (n = 52 976, 35 randomiserade studier) förbättrar sjukdomsfriöverlevnad (RR 0,87, 95 % CI 0,82–0,93, absolut vinst 3,3 %) och bröstcancerspecifik överlevnad (RR 0,88, 95 % CI 0,82–0,95, absolut vinst 3,6 %). Däremot såg man ingen vinst i vare sig sjukdomsfriöverlevnad eller bröstcancerspecifik överlevnad när kombinerad antracyklin och taxan jämfördes med regimer som innehöll dubbel antracyklindos [697].

15.2.1.4 Antracyklinfria regimer

Docetaxel och cyklofosfamid (TC) har jämförts med antracyklininnehållande regimer. Tre studier jämförde parallell TC och antracyklin (TAC 6 cykler) med TC (6 cykler, alltså samma kumulativa docetaxeldos). Sjukdomsfriöverlevnad (RR 0,58, 95 % CI 0,47–0,93, absolut vinst 8,7 %) och bröstcancerspecifik överlevnad (RR 0,65, 95 % CI 0,49–0,87, absolut vinst 4,2 %) var bättre med TAC. Subgruppsanalys kunde inte identifiera någon patientgrupp som inte får nytta av TAC, inklusive patienter med ER-positiv, lymfkörtelnegativ tumör (RR 0,50, 95 % CI 0,20–1,24, p för heterogenitet 0,49) [697].

Sekventiell behandling med antracyklin (3–4 cykler) och taxan (3–4 cykler) är inte bättre än TC (6 cykler, högre kumulativ docetaxeldos) i vare sig

sjukdomsfriöverlevnad (RR 0,94, 95 % CI 0,83–1,06) eller bröstcancerspecifik överlevnad (RR 0,92, 95 % CI 0,77–1,09) [697].

Risk för akut leukemi var högre med antracyklinregimer (0,18 % vs 0,03 %, P = 0,013), vilket motsvarar 1 ytterligare fall per 700 behandlade kvinnor [697].

15.2.1.5 Dostät cytostatika

Dostät cytostatika som ges varannan vecka undersöktes vid EBCTCG:s metaanalys från 2019. Relevanta jämförelser är dostät behandling versus behandling med standardintervall innehållande exakt samma cytostatika och doser samt dostät behandling med TAC.

Jämfört med exakt samma behandling given var tredje vecka såg man att dostät behandling (n = 10 004) förbättrar sjukdomsfriöverlevnad (RR 0,83, 95 % CI 0,76–0,91, absolut vinst 4,3 %) och bröstcancerspecifik överlevnad (RR 0,86, 95 % CI 0,77–0,96, absolut vinst 2,8 %). De flesta patienter som ingick i denna analys var lymfkörtelpositiva och hos lymfkörtelnegativa patienter noterades en mindre relativ riskminskning med dostät behandling (RR 0,93, 95 % CI 0,71–1,24) men ingen heterogenitet beroende på lymfkörtelstatus (p > 0,1) [696]. Vinst med dostät cytostatika kvarstår efter långtidsuppföljning (median 15,1 år) enligt GIM2-studien [704]. Ett observandum är dock att en annan metaanalys på studienivå har visat att dostät behandling är mer effektiv än standardbehandling endast i studier där standardarmen innehåller paklitaxel var tredje vecka, en regim som visat sig vara svagare än andra taxanbaserade regimer [705].

Avseende frågan om sekvensbehandling eller parallell behandling med antracykliner och taxaner har man (n = 11 028) hittat en absolut 10-årsminskning av återfall med 3,2 % och av bröstcancerdödlighet med 2,1 % till fördel för dostät sekvensbehandling [696]. Få studier har dock jämfört 6 cykler av TAC med andra moderna regimer. BCIRG 005 (n = 3 298) visade likvärdig 10 års sjukdomsfriöverlevnad (p = 0,75) och total överlevnad (p = 0,50) mellan TAC x 6 och sekventiell AC x 4 och Docetaxel x 4, båda givna var tredje vecka [706]. NSABP B–38 jämförde TAC x 6 med dostät AC x 4 följt av dostät Paklitaxel x 4 och visade en icke-signifikant trend i 5 års sjukdomsfri överlevnad till fördel för dostät behandling (HR 0,87, P = 0,07) men ingen skillnad alls i total överlevnad (HR 1,01, P = 0,96) [707].

15.2.1.6 Antracyklin jämfört med taxan

Docetaxelinnehållande regimer (TC eller docetaxel plus kapecitabin) har visat sig vara effektivare än antracyklinbaserade regimer (AC eller FAC/FEC) enligt EBCTCG:s metaanalys av fyra studier och 6 019 patienter (RR 0,73, 95 % CI

0,55–0,96). Motsatt effekt observeras i jämförelse mellan antracyklin och veckovis paklitaxel (RR 1,30, 95% CI 1,09–1,56) [697].

15.2.1.7 Val av taxan

Vid EBCTCG:s metaanalys från 2023 jämfördes docetaxel- och paklitaxel-innehållande regimer (n = 467). Docetaxel var associerad till minskad återfallsrisk (RR 0,74, 95 % CI 0,66–0,84) och bröstcancerdödlighet (RR 0,80, 95 % CI 0,69–0,93). Däremot beror effekten även på fraktionering: paklitaxel veckovis minskar återfallsrisk jämfört med mindre frekvent dosering enligt samma EBCTCG-metaanalys (RR 0,86, 95 % CI 0,78–0,96) [697].

I en stor postoperativ fyrarmad studie (ECOG E1199: AC x 4 → paklitaxel 175 givet var tredje vecka x 4, vs AC x 4 → paklitaxel 80 veckovis x 12, vs AC x 4 → docetaxel 100 var tredje vecka x 4, vs AC x 4 → docetaxel 35 veckovis x 12) visade veckovis paklitaxel signifikant bättre 5-årsöverlevnad än paklitaxel givet var tredje vecka, 89,7 % vs 86,5 %. Resultatet för veckovis paklitaxel var likvärdigt med docetaxel var tredje vecka. Vid subgruppsanalys per subtyp såg man att veckovis paklitaxel var bäst alternativ för trippelnegativ cancer (n = 1 025, sjukdomsfri överlevnad HR 0,69, P = 0,001, totalöverlevnad HR 0,69, P = 0,019) medan docetaxel var tredje vecka var bäst alternativ för hormonreceptor positiv, HER2-negativ cancer (n = 2 879, sjukdomsfriöverlevnad HR 0,76, P = 0,004) [708].

Nab-paklitaxel diskuteras i Kapitel 12 Preoperativ behandling.

15.2.1.8 Behandlingslängd och dosering

Längre behandlingslängd med antracyklin är associerad till bättre sjukdomsfriöverlevnad (RR 0,87, 95 % CI 0,78–0,96) [697]. I denna jämförelse ingick studier som jämförde 4 versus 6 cykler med antracyklin- och taxan-baserad behandling samt GeparTrio som jämförde 6 versus 8 TAC cykler (n = 8 239). Dessutom är högre kumulativa antracyklindoser (skillnad cirka 150 mg epirubicin eller 100 mg doxorubicin) associerade till minskad återfallsrisk (n = 7 988, RR 0,77, 95 % CI 0,63–0,93) [697].

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 502 patienter visande en likvärdig behandlingseffekt i en explorativ, icke-randomiserad jämförelse inom en studie som jämförde adjuvant docetaxel med vinorelbine [709]. NCCN rekommenderar att docetaxel ges på 100 mg/m^2 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).

15.2.1.9 Optimal sekvens

EBCTCG:s metaanalys från 2023 undersökte även om det finns någon skillnad i effektivitet av cytostatika eller tolerabilitet om man ger upfront taxaner versus upfront antracykliner i sekvensbehandling. Data från 2 046 patienter analyserades och man kunde inte se någon skillnad i återfallsrisk beroende på sekvens av antracyklin och taxan (RR 1,09, 95 % CI 0,91–1,30) [697].

15.2.2 Tillägg av andra cytostatika

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 (++++).
- Tillägg av adjuvant platinabaserad cytostatika såsom karboplatin till taxanbaserade regimer, med eller utan antracyklin, har visat en förbättrad sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad hos patienter med trippelnegativ bröstcancer (++++).

15.2.2.1 Kapecitabin

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. En metaanalys av individpatientdata från 15 randomiserade post- och preoperativa studier, totalt 15 993 patienter, har undersökt tilläggsvärde av kapecitabin [710]. När kapecitabin adderades till standardbehandling såg man en signifikant minskning av återfallsrisk i multivariat analys (HR 0,87, 95 % CI 0,79–0,96) men inte när kapecitabin ersatte annan medicin (HR 1,01, 95 % CI 0,91–1,12). Samma effekt noterades även för total överlevnad (HR 0,84 95 % CI 0,74–0,95). Subgruppsanalys per subtyp visade att signifikant nytta till fördel för kapecitabin fanns hos patienter med trippelnegativ bröstcancer (HR 0,86, 95 % CI 0,74–0,99 för sjukdomsfriöverlevnad och HR 0,77, 95 % CI 0,65–0,92 för total överlevnad) men inte hos patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer, även när man exkluderade CREATE-X. 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 [711].

Kapecitabin har en väletablerad roll som postoperativ behandling hos patienter med kvarvarande invasiv cancer efter preoperativ cytostatikabehandling på

basen av CREATE-X. Denna studie beskrivs i detalj i Kapitel 12 Preoperativ behandling.

15.2.2.2 Karboplatin

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 har också studerats. En meta-analys publicerat av Cochrane-gruppen som inkluderade 4 studier och 1 256 patienter visade att tillägg av adjuvant platinabaserad cytostatika såsom karboplatin är associerat till förbättrad sjukdomsfriöverlevnad (HR 0,69, 95 % CI 0,54–0,88) och totalöverlevnad (HR 0,70, 95 % CI 0,50–0,96). Platinatillägg var också associerat till reducerad dosintensitet, uppehåll i behandling och värre myelotoxicitet [712].

15.2.3 Genexpressionsanalys inför beslut om adjuvant cytostatika

Rekommendationer

- Genexpressionsanalys behöver inte utföras när resultatet inte förväntas påverka behandlingsbeslut, till exempel vid medicinsk kontraindikation mot cytostatika, pT1a/bN0-tumör, grad 1-tumör, ≥ 4 positiva lymfkörtlar (+++).
- Genexpressionsanalys bör utföras hos postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering (se Figur 10) inför val av cytostatikabehandling (++++).
- Genexpressionsanalys bör övervägas hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1–3 positiva lymfkörtlar där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling (+++).
- Genexpressionsanalys med Oncotype Dx kan övervägas hos premenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling (++).

Sammanfattning

- 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 användning av Oncotype Dx hos postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer rekommenderar man inte cytostatikabehandling vid 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, rekommenderar man inte cytostatikabehandling vid RS < 26 (+++).
- Vid användning av Oncotype Dx hos premenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer rekommenderar man inte cytostatikabehandling vid RS 16–20 och låg klinisk risk (definierad som tumörstorlek ≤3 cm och grad 1, eller tumörstorlek ≤2 cm och grad 2, eller tumörstorlek ≤1 cm och grad 3), eller RS < 16 oavsett klinisk risk (++).
- Vid användning av Prosigna hos postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer rekommenderar man inte cytostatikabehandling vid ROR ≤ 40 (+++). Vid intermediär ROR (41–60) behöver man ta hänsyn till andra etablerade prognostiska faktorer inför behandlingsval (++).
- Vid användning av Prosigna hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1–3 positiva lymfkörtlar rekommenderar man inte cytostatikabehandling vid ROR ≤ 15 (+++). Vid intermediär ROR (16–40) behöver man ta hänsyn till andra etablerade prognostiska faktorer inför behandlingsval (++).
- Det finns inte tillräckliga data som stöttar användning av Prosigna hos premenopausala kvinnor.

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 [713]. NICE har också publicerat rekommendationer där man dessutom har tagit hänsyn till hälsoekonomiska aspekter [714]. Här kommer man att diskutera de genexpressionsanalyser med bäst evidens i nuläget i relation till den kliniska nyttan och som finns som kommersiella produkter i Europa.

15.2.3.1 Oncotype Dx

Oncotype Dx 21-gens RS baseras på expressionsanalys av 21 gener som ger ett värde (score) på 0–100. Den är den mest validerade metoden för dess prognostiska betydelse och värde för att identifiera patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer som inte får nytta av postoperativ cytostatikabehandling baserad på resultaten av två stora randomiserade studier. Samtidigt har minst två prospektiva-retrospektiva studier visat metodens prediktiva värde [715, 716].

I TAILORx 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 standardpostoperativ behandling med cytostatika och sedan endokrin behandling, eller enbart endokrin behandling [713]. 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. Vid senaste uppdateringen var 11 års fjärrmetastasfri intervall hos patienter med RS 0–10 som inte hade fått cytostatika (n = 1 619) 93,2 %. Kvinnor > 50 år med RS 11–25 och ≤ 50 år med RS 11–15 hade ingen nytta av cytostatika, medan kvinnor ≤ 50 år med RS 16–20 och hög klinisk risk samt RS 21–25 oavsett klinisk risk hade en absolut vinst av cytostatika på 3,1 % respektive 7,8 % i 11 års fjärrmetastasfri intervall [717]. Metodens prediktiva värde för lymfkörtelnegativ bröstcancer hade tidigare visats av en retrospektiv analys av NSABP B-20 där signifikant interaktion (p = 0,038) noterades mellan effekt av adjuvant CMF och RS [715].

Den randomiserade studien RxPONDER inkluderade 5 015 patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer, med 1–3 positiva lymfkörtlar och RS < 26 som blev randomiserade till antingen cytostatika och sedan endokrin behandling eller enbart endokrin behandling. 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 %). Skillnaderna mellan cytostatika-behandling och inte cytostatikabehandling i fjärrmetastasfri överlevnad var 0,0 % hos postmenopausala kvinnor och 3,3 % hos premenopausala kvinnor [718]. I RxPONDER där RS var begränsad från 0 till 25 kunde man inte se någon signifikant interaktion mellan cytostatikaeffekt och RS (p = 0,35), till skillnad från en retrospektiv analys av SWOG-8814 där ingen begränsning i RS fanns (p = 0,029) [716]. Osäkerhet på lymfkörtelpositiv bröstcancer är

dock större jämfört med randomiserade data för lymfkörtelnegativ bröstcancer med tanke på kortare uppföljningstid av RxPONDER jämfört med TAILORx.

RSClin är ett nytt verktyg som kombinerar klinisk information (grad, storlek, ålder) och RS, som visades vara oberoende prognostiska i TAILORx och NSABP B-14. Verktyget validerades därefter i en separat kohort och kunde prediktera Kaplan-Meier-estimat med hög precision (Lin concordance correlation 0,962) [719]. RSClin är inte tillräckligt validerat för klinisk användning och ASCO samt NCCN ger ingen särskild rekommendation.

Användning av Oncotype Dx rekommenderas för lymfkörtelnegativ bröstcancer oavsett ålder eller menopausstatus och för postmenopausala patienter med lymfkörtelpositiv bröstcancer av NCCN (Category of Evidence 1) (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) och ASCO (high/strong) [713]. ESMO ger ingen särskild rekommendation för specifika genexpressionssignaturer [720].

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. Totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) i grundscenariot är i genomsnitt 0,24 med en kostnadsbesparing på cirka 50 532 kronor i jämförelse mot enbart klinisk-patologisk bedömning. Grundscenariot i den hälsoekonomiska utvärderingen pekar således på att användningen av Oncotype DX ger större nytta till en lägre kostnad [721]. Medicintekniska Produktrådet (MTP-rådet) rekommenderar att Oncotype Dx kan användas inför beslut om adjuvant cytostatikabehandling av kvinnor med bröstcancer när osäkerhet om nyttan med behandling föreligger under förutsättning att hantering av personuppgifter kan ske i enlighet med gällande svensk lagstiftning och EU-lagstiftning. För en detaljerad beskrivning av de juridiska frågeställningarna var god se [722].

15.2.3.2 Mammaprint

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. I en randomiserad studie (MINDACT, n = 6 693) 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 [723]. 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 låg 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 (5,0 % absolut vinst med cytostatika i fjärrmetastasfri intervall) jämfört med kvinnor äldre än 50 år (0,2 % absolut vinst). Lymfkörtelstatus verkade inte påverka resultatet. Mammaprints prognostiska betydelse på låg klinisk/låg genomisk risk-patienter som inte hade fått cytostatika (n = 2 744) redovisades i MINDACT, för dessa patienter hade efter 8,7 års uppföljning 96,7 % fjärrmetastasfri intervall.

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 minimal tilläggseffekt av cytostatika. Mammaprint rekommenderas för lymfkörtelpositiva och lymfkörtelnegativa patienter av NCCN (Category of Evidence 1) (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) och ASCO (intermediate/strong, endast postmenopausala patienter) [713]. ESMO ger ingen särskild rekommendation för specifika genexpressionssignaturer [720]. MTP-rådet rekommenderar att för närvarande avstå användning av Mammaprint på grund av avsaknad av efterfrågat underlag [722].

15.2.3.3 Prosigna

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 ger ett värde kallat ROR-score. I en poolad analys av 2 postoperativa studier (ABCSG-8 och ATAC) kunde ROR-värdet identifiera subgrupper med N0 eller N+, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med låg risk för återfall där cytostatikabehandling kanske inte har någon större nytta [724]. 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 [725]. Lågriskpatienter (ROR 0–40) utan cytostatikabehandling hade fjärrmetastasrisk på cirka 3–5 % i ABCSG-8 och DBCG-kohorter. Fjärrmetastasrisk var mindre än 5 % hos lågriskpatienter med 1–2 positiva lymfkörtlar i DBCG (ROR 0–35 respektive 0–25, jämfört med 0–15 i en retrospektiv analys av ABCSG-8 [726]). Prosigna verkar således ha en prognostisk roll fast utan validering i prospektiva studier. Prosigna ger även möjlighet till att kategorisera tumörer till luminal A eller B utifrån genexpressionsanalys vilket kan ge stöd för behandlingsbeslut. Retrospektiva analyser av två prospektiva studier har visat Prosignas prediktiva

värde för CMF- och antracyklinbaserad cytostatikabehandling [727, 728]. Den pågående OPTIMA-studien testar Prosignas prediktiva roll hos ER-positiva, HER2-negativa bröstcancerpatienter med eller utan lymfkörtelmetastaser.

Prosigna rekommenderas för lymfkörtelpositiva och lymfkörtelnegativa patienter av NCCN (Category of Evidence 2A) (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf), medan ASCO rekommenderar Prosigna endast för postmenopausala patienter med lymfkörtelnegativ bröstcancer (intermediate/moderate) [713]. ESMO ger ingen särskild rekommendation för specifika genexpressionssignaturer [720].
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. Kostnaden per vunnet QALY för Prosigna bedöms vara i genomsnitt 206 846 kronor jämfört med enbart klinisk-patologisk bedömning [729]. MTP-rådet rekommenderar att Prosigna kan användas inför beslut om adjuvant cytostatikabehandling av kvinnor med bröstcancer när osäkerhet om nyttan med behandling föreligger [722].

15.2.3.4 EndoPredict

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 (ABCSG-6, ABCSG-8, ATAC) kunde man se att metoden har prognostisk roll med möjlighet att identifiera patienter med ER-positiv, HER-negativ bröstcancer med väldigt låg risk för återfall inklusive risk för sena återfall [730]. EPClin är ett verktyg som kombinerar EndoPredict, tumörstorlek och lymfkörtelstatus och på det sättet ger ytterligare prognostisk information jämfört med EndoPredict och RS [731]. I en retrospektiv analys av ABCSG-6/8 (kombinerad kohort) visades att lågriskpatienter enligt EPClin hade 10 års fjärrmetastasrisk mindre än 5 % utan att ha fått postoperativa cytostatika [732]. En poolad analys av tre prospektiva studier (n = 3 746) har även visat metodens prediktiva värde med signifikant interaktion (p = 0,022) mellan EPClin och effekt av cytostatikabehandling [733]. Ingen prospektiv validering av metoden är publicerad än.

EndoPredict rekommenderas för lymfkörtelpositiva och lymfkörtelnegativa patienter av NCCN (Category of Evidence 2A) (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf), och ASCO (intermediate/moderate, postmenopausala patienter oavsett lymfkörtelstatus) [713]. ESMO ger ingen särskild rekommendation för specifika genexpressionssignaturer [720]. MTP-rådet rekommenderar att för närvarande

avstå användning av EndoPredict på grund av avsaknad av efterfrågat underlag [722].

15.2.3.5 Sammanfattning

Sammanfattningsvis verkar alla kommersiella genexpressionsanalyser ha en prognostisk betydelse för patienter med ER-positiv, HER2-negativ sjukdom. För Oncotype Dx och Mammaprint är den prognostiska betydelsen validerad i prospektiva studier, medan valideringen av Prosigna och EndoPredict baseras på retrospektiva analyser av prospektiva studier. Det finns begränsade jämförelser mellan olika genexpressionsanalyser. 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 (591 N0). Man kunde se att alla metoder har prognostiskt värde, men Prosigna, EPClin och Breast Cancer Index (BCI) hade starkast prognostiskt värde för lymfkörtelnegativ bröstcancer, medan EPClin och BCI hade starkast prognostiskt värde för lymfkörtelpositiv sjukdom [734]. BCI är inte tillgängligt i Europa. Dess prediktiva värde för förlängd endokrin behandling beskrivs i Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling.

15.2.4 Ledtider för cytostatikabehandling

Rekommendationer

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

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 visade att varje 4-veckorsperiod gav en relativ riskökning på 5 % för återfall och 8 % för total dödlighet [735]. 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. 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 [736].

15.3 Endokrinbehandling och målriktade läkemedel för hormonreceptorpositiv bröstcancer

Rekommendationer

- Den endokrina behandlingen med TAM eller AI ska startas efter eventuell cytostatikabehandling och kan startas före eller efter eventuell strålbehandling. LHRH-agonist kan startas antingen under eller efter cytostatikabehandling (++++).
- 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. För patienter med mycket låg risk för återfall kan man möjligen avstå från endokrin tilläggsbehandling efter diskussion med patienten om nytta respektive risker (+++).
- För pre- och perimenopausala kvinnor med lägre risk för återfall rekommenderas TAM under år 0–5 (++++).
- Ovariell suppression med tillägg av LHRH-analog till TAM eller AI under år 0–5 rekommenderas till premenopausala kvinnor upp till 45 år med en risknivå som motiverat tilläggsbehandling med cytostatikabehandling (++++).
- För kvinnor med HER2-negativ tumör och hög risk för återfall (till exempel < 40 år, grad 3, T3/4) rekommenderas LHRH-analog plus AI i första hand (++++).
- Vid ovariell suppression med LHRH-analog bör man kontrollera nivåer av östradiol (känslig) (baseline och efter 3, 6 och 12 månader). Vid inadekvat suppression bör man överväga byte till TAM om patienten står på AI (+++).
- Vid ovariell suppression med LHRH-analog är behandling med månadsspruta rekommenderad. Behandling med LHRH-analog var tredje månad kan övervägas i utvalda fall. Det krävs en noggrann uppföljning av ovariell funktion oavsett (+++).
- För postmenopausala kvinnor rekommenderas AI-singelbehandling under år 0–5. Sekventiell behandling, förslagsvis med AI följt av TAM till en total behandlingstid på 5 år, är ett alternativ (++++).
- Det finns för närvarande inte något kliniskt eller genexpressionsbaserat beslutsverktyg som med säkerhet kan prediktera nytta av förlängd endokrin behandling, men CTS5 kan användas som stöd i beslutet (++).

- För pre- och perimenopausala kvinnor med hög risk för återfall som är fria från återfall efter 5 års endokrinbehandling, bör förlängning upp till totalt 10 års endokrin behandling erbjudas (+++). Som hög risk betraktas kvinnor som behandlats med adjuvant cytostatika (++). Förlängd behandling med LHRH-analog rekommenderas inte (++).
- För postmenopausala kvinnor med hög risk för återfall och som behandlats med TAM i 5 år, bör ytterligare 5 års behandling med AI erbjudas (+++).
- För postmenopausala kvinnor med hög risk för återfall och som behandlats med AI i 5 år och är fria från återfall, bör ytterligare behandling med AI erbjudas (+++). Risk kan bedömas med användning av CTS5 (++), där förlängd endokrinbehandling kan övervägas hos intermediär riskpatienter och bör övervägas hos högrisk patienter. Behandlingslängd (2 versus 5 år) baseras på individuellbedömning (++).
- Postoperativ behandling med abemaciklib i 2 år som tillägg till AI-behandling under år 0–5 bör erbjudas till patienter med luminal bröstcancer som bedöms som högrisk för återfall enligt följande kriterier: > 3 positiva lymfkörtlar; eller 1–3 positiva lymfkörtlar och en av följande: grad 3 eller T3–4 (ESMO MCBS: A) (++++). Abemaciklib-behandling bör starta tidigast två veckor efter avslutad cytostatika eller strålbehandling.

15.3.1 Bakgrund

Sammanfattning

- 5 års postoperativ behandling med tamoxifen (TAM) till hormonreceptorpositiva 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 (++++).
- Före AI-behandling ska postmenopausal status vara säkerställd genom: bilateral ooforektomi, eller ålder > 60 år, eller ≤ 60 år och menopaus minst 12 månader innan cancerbehandling och i frånvaro av annan endokrin behandling. Vid tveksamhet ska man kontrollera FSH och östradiol-känslig, helst innan eventuell cytostatikabehandling (++).
- Postmenopausal status kan inte säkert fastställas med FSH och LH hos kvinnor som nyligen behandlats med cytostatika eller TAM, medan en ”känslig bestämningsmetod” för östradiol kan ge vägledning (++).

15.3.1.1 Effekt av endokrin behandling

Vår kunskap om relativ och absolut nytta av endokrin behandling baseras på en metaanalys från Oxford-gruppen som 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 [737]. Metaanalysen visade en relativ minskning av risken för återfall med 39 %, vilket motsvarar en absolut minskning på 13,2 % vid 15 år. Motsvarande effekt på bröstcancerdödligheten var en relativ minskning på 30 % och en absolut minskning på 9,2 % vid 15 år. 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 (38 % relativ riskminskning).

I princip nästan alla patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer bör behandlas med endokrin behandling, även de med små tumörer. I en stor retrospektiv studie (n = 42 708) såg man förbättrad totalöverlevnad på patienter med pT1aN0-tumörer som tog endokrin behandling jämfört med obehandlade patienter när man justerade för ett stort antal faktorer och gjorde olika känslighetsanalyser (HR 0,69–0,80) [738]. Liknande resultat påvisades av en sekundär analys av MINDACT: patienter med T1N0 och ”ultralow” risk-tumör enligt MammaPrint som tog hormonellbehandling hade förbättrad fjärrmetastasfri intervall jämfört med obehandlade patienter (absolut skillnad 2,5 %, HR 0,56, 95 % CI 0,30–1,03) men ingen vinst i total överlevnad [739]. Däremot måste hänsyn tas till biverkningsprofil och patientens absoluta risk för återfall. Med tanke på den lilla förväntade absoluta vinsten kan man möjligen avstå från endokrin behandling vid utvalda fall enligt mindre retrospektiva studier (n = 5 545) som inte visat någon vinst i fjärrmetastasfriöverlevnad [740].

Inga randomiserade jämförelser mellan moderna strategier (LHRH-analog plus TAM eller AI för premenopausala patienter, AI för postmenopausala patienter, förlängd endokrin behandling) och ingen behandling alls är gjorda, men samtliga strategier har jämförts med tamoxifen som singelbehandling.

15.3.1.2 Definition av menopaus

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.

Kvinnor som menstruerat innan cytostatikabehandlingen påbörjats är mycket svårbedömda vad gäller menopausal status efter genomgången behandling. Olika cytostatikakombinationer har rapporterats ge olika stor frekvens av ovariell svikt, vilken också är beroende av patientens ålder vid behandling. 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 [741].

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.

De kvinnor man avser behandla med AI måste ha en säkerställd postmenopausal 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 eller några hormonella preventivmetoder såsom p-spruta, hormonspiral, p-stav eller p-piller.

15.3.2 Endokrinbehandling för premenopausala patienter: år 0–5

Sammanfattning

- Kombinationen TAM + LHRH ger efter 15 år en absolut 4,5 % minskning av återfall enligt en metaanalys (++++) och efter 12 år en absolut 2,2 % minskning av total dödlighet jämfört med TAM i en

randomiserad studie (+++) på bekostnad av mer biverkningar (++++) och sämre livskvalitet (++).

- Bland yngre premenopausala kvinnor med ER-positiv tumör, < 45 år som fått cytostatika finns stöd för en större absolut riskminskning när LHRH-agonist adderas till TAM (+++).
- AI + LHRH-agonist har, jämfört med TAM + LHRH, visat bättre sjukdomsfri och fjärrmetastasfri överlevnad (+++) i en poolad analys av två RCT med en absolut vinst på 4,6 % avseende sjukdomsfri och 1,8 % avseende fjärrmetastasfri överlevnad (++++). Dessa resultat bekräftas i en individuell patientmetaanalys som inkluderar alla RCT (++++).
- Kvinnor med HER2-negativa cancrar får en större relativ och absolut riskminskning med AI + LHRH-agonist jämfört med TAM + LHRH-agonist samt även förbättrad total överlevnad (++++).
- 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 (++).

15.3.2.1 Tillägg av LHRH-analog till Tamoxifen

Två stora randomiserade studier med poolade resultat har undersökt konceptet med ovariell suppression hos premenopausala kvinnor. 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 [742]. Avseende TAM med eller utan ovariell suppression kunde man notera, efter 12 års medianuppföljning, att tillägget av suppression ledde till en 4,2 % absolut riskminskning av återfall (HR 0,82, 95 % CI 0,69–0,98) och 2,2 % av total dödlighet (HR 0,78, 95 % KI 0,60–1,01) [743]. 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. Subgruppsanalyser tyder på en större behandlingseffekt hos yngre patienter (< 35 år) och patienter yngre än 40 med ogynnsamma prognostiska faktorer som ledde till valet av cytostatikabehandling. Den individuella patientmetaanalysen (n = 4 851) av tillägg av ovariell suppression eller ablation till tamoxifen som presenterades på ASCO 2023 visade en signifikant relativ riskminskning på 20 % och en absolut riskminskning på 4,5 % för återfall 15 år efter primärbehandling (p = 0,002). När ovariell suppression eller ablation inte kombinerades med tamoxifen såg man en större relativ (med 39 %) och absolut (med 17,5 %) riskminskning i återfallsrisk. Ovariell suppression eller ablation på kvinnor som inte hade fått

cytostatika eller på kvinnor som förblev premenopausala trots cytostatika var associerat till minskad återfallsrisk oavsett lymfkörtelstatus och ålder samt till minskad total dödlighet (absolut vinst på 11,6 % efter 20 år) [744].

Sammantaget antyder nuvarande evidens att kombinationen av TAM och ovariell suppression ger en förbättrad effekt, men samtidigt en ökad risk för biverkningar. Effekten förefaller större och mer kliniskt signifikant i subgrupper med högre risk för återfall som yngre patienter med ogynnsamma prognostiska faktorer. Å andra sidan hade lägre risk-patienter som enbart behandlades med TAM totalöverlevnad på 96 % efter 12 års uppföljning i SOFT [743].

Den optimala behandlingslängden för LHRH-analoger är okänd, men i en översiktsartikel hade 2 års behandling tillämpats i 12 av 16 studier [745]. 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. I SOFT- och TEXT-studierna gav man totalt 5 års behandling med ovariell suppression medan man i ASTRRA-studien gav 2 år.

15.3.2.2 LHRH-analog kombinerad med AI

En annan viktig fråga är om AI + LHRH-analog är effektivare än TAM + LHRH-analog vid behandling av premenopausala kvinnor. I en individuell patientmetaanalys som inkluderade fyra RCT inklusive SOFT och TEXT [746], 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. Det fanns ingen skillnad i effekt beroende på ålder, lymfkörtelstatus, PGR och tumörstorlek. Däremot såg man en signifikant interaktion mellan HER2-status och behandling, där AI + LHRH var effektivare för HER2-negativ bröstcancer. Denna interaktion har noterats i vissa individuella studier såsom SOFT och HOBOE, men inte i TEXT och ABCSG-12. Man kunde inte se någon skillnad i metaanalysen mellan AI + LHRH-analog och TAM + LHRH-analog beträffande bröstcancerspecifik eller total dödlighet, vilket delvis kan bero på en relativt kort uppföljningstid på 8 år. Med längre uppföljning i SOFT/TEXT (median 13 år) ses även förbättrad totalöverlevnad med AI + LHRH på patienter med HER2-negativ tumör som dessutom hade högre risk för återfall, till exempel hade fått cytostatika (absolut vinst 3,3 %), eller var < 35 år (absolut vinst 4,0 %), eller var 35–39 år (absolut vinst 3,5 %), eller med tumörstorlek > 2 cm (absolut vinst 4,5 %), eller med grad 3-tumör (absolut vinst 5,5 %) [747].

Sammantaget finns det stöd för att AI är fördelaktigare än TAM som tillägg till ovariell suppression avseende total överlevnad, speciellt för patienter med HER2-negativ tumör och hög risk för återfall.

15.3.2.3 Hormonell uppföljning

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 tredje månad hos bröstcancerpatienter där man kunde bevisa non-inferiority [748, 749]. 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 [749]. Man kan således överväga behandling med LHRH-analog var tredje månad i utvalda fall (patientens önskemål, svårigheter med administrering av månadssprutor), men det krävs en noggrann uppföljning avseende tecken till ovariell funktion.

SOFT-EST var en substudie inom SOFT där man monitorerade östradiol före behandlingsstart och efter 3, 6, 12, 18, 24, 36 och 48 månader. Minst 17 % av triptorelin-behandlade patienter hade mätbar östradiol vid någon tidpunkt under det första året [750]. I en annan studie inkluderades patienter som behandlades med AI och man såg kraftigt ökad återfallsrisk (HR 9,3, 95 %, CI 3,3–48,0) till följd av reaktivering av ovarialfunktion [751]. I ljuset av dessa studier rekommenderas monitorering av patienter insatta på LHRH-analog och AI enligt SOFT-EST schema i minst 1 år efter behandlingsstart.

15.3.3 Endokrinbehandling för postmenopausala patienter: år 0–5

Sammanfattning

- Tilläggsbehandling med AI som singelbehandling i 5 år ger en absolut minskad risk för återfall med 3,6 % 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 (+++).
- Det finns ingen skillnad i behandlingseffekt mellan olika AI (++++).

15.3.3.1 Aromatashämmare i 5 år

Två randomiserade studier (ATAC, BIG1-98) har jämfört AI i 5 år med TAM i 5 år. En metaanalys av dessa resultat från EBCTCG (n = 9 885) visade minskad risk för återfall (RR 0,80, 95 %CI 0,73–0,80, absolut vinst 3,6 %), minskad bröstcancerdödlighet (RR 0,85, 95 % CI 0,75–0,96, absolut vinst 2,1 %) och minskad total dödlighet (RR 0,89, 95 % CI 0,80–0,97, absolut vinst 2,7 %). Man kunde inte se några skillnader i effekt beroende på ålder, BMI, tumörstadium, tumörgrad, PGR eller HER2-status. Alla tre tillgängliga AI (anastrozole, letrozole, exemestane) var lika effektiva, RR 0,67–0,73 i jämförelse med TAM [752]. Detta har också bekräftats av individuella studier som direkt jämförde olika AI med varandra (FATA-GIM3, MA.27, FACE) [753-755].

En tidigare analys av BIG 1-98 hade visat att AI är betydligt effektivare än TAM för patienter med lobulär bröstcancer [756]. Däremot kunde man inte påvisa någon signifikant interaktion mellan histologisk subtyp och effekt av AI vs TAM i en metaanalys av tre studier, oavsett definition för lobulär bröstcancer (central histopatologisk bedömning, n = 9 328, $p_{interaktion}$ = 0,99 och E-cadherin, n = 7 654, $p_{interaktion}$ = 0,9) [757].

15.3.3.2 Sekvensbehandling med AI och TAM

Tamoxifen i 2–3 år och därefter byte till AI i 2–3 år (s.k. ”short switch” eller sekvensbehandling) har undersökts i flera studier. Sekvensbehandling visade sig vara effektivare än TAM enligt EBCTCG-metaanalys (sex studier, n = 11 798) när det gäller återfallsrisk (RR 0,82, 95 % CI 0,75–0,91, absolut vinst 2 %), bröstcancerdödlighet (RR 0,84, 95 % CI 0,72–0,96, absolut vinst 1,5 %) och total dödlighet (RR 0,82, 95 % CI 0,73–0,91, absolut vinst 2,9 %) [758]. Jämfört med AI i 5 år (tre studier, N = 12 779) såg man en gränssignifikant skillnad för AI singelbehandling i återfallsrisk (absolut vinst 0,7 %) men ingen skillnad i bröstcancerdödlighet (P = 0,11) [758]. Ett annat alternativ är AI i 2–3 år följt av TAM i 2–3 år: i BIG1-98 var 10 års kumulativ incidens av bröstcanceråterfall väldig lik mellan denna strategi och AI i 5 år (26,0 % vs 26,8 %) [759]. Under sekvensbehandling skiljer sig effekten och biverkningsprofilen signifikant åt under de perioder då behandlingen skiljer sig mellan grupperna.

15.3.4 Förlängd endokrin behandling

Sammanfattning

- Förlängd behandling med tamoxifen till totalt 10 år kan ge ytterligare drygt 3 % minskning av återfallen samt drygt 2 % förbättrad bröstcanceröverlevnad (++++).
- 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 (++++).
- 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 enligt två randomiserade studier (+++), däremot har en meta-analys på studienivå visat att 5 års förlängd behandling är kopplad till förbättrad sjukdomsfri överlevnad hos lymfkörtelpositiva patienter (+++).

15.3.4.1 Bakgrund

En analys av nästan 63 000 randomiserade patienter har visat att 20-årsrisken för återfall för patienter som fått 5 års postoperativ endokrin behandling är påtaglig. 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 % [693]. Liknande resultat har beskrivits i en populationsbaserad studie från Danmark: bland 20 000 patienter utan återfall 10 år efter primärbehandling observerades sent återfall hos 8,5 % 15 år efter primärdiagnos, 12,5 % 20 år efter primärdiagnos och 15,2 % 25 år efter primärdiagnos [694]. 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.

15.3.4.2 Studiedata

Resultat av studier som har undersökt förlängd endokrin behandling presenteras i figur 11. Förlängd endokrinbehandling efter 5 års tamoxifenbehandling förbättrar sjukdomsfri överlevnad. Evidens för förlängd behandling med AI efter 5 års AI-innehållande behandling (singelbehandling eller sekvensbehandling) är svårtolkad. Publicerade studier om förlängd behandling har begränsningar som behöver beaktas vid tolkningen av resultat inklusive relativ kort uppföljningstid, begränsad statistisk styrka speciellt i

subgruppsanalyser samt heterogenitet avseende typ av postoperativ endokrin behandling innan randomisering till förlängd AI. Dessutom verkar kortare varianter av förlängd behandling (2–3 år) inte vara sämre än längre varianter (5 år) enligt ABCSG-16 och IDEAL. Däremot har en metaanalys av dessa studier visat att längre förlängd AI-behandling ledde till förbättrad sjukdomsfri överlevnad jämfört med kortare förlängd AI-behandling hos lymfkörtelpositiva patienter (HR=0.85, 95% CI 0.74–0.97, $p_{interaktion}$ = 0.048) [760]. Med tanke på risken för biverkningar vid förlängd behandling, den blygsamma effekten och avsaknaden av överlevnadsvinst, bör man göra en individuell bedömning om eventuell nytta av förlängd behandling i relation till risker.

15.3.4.3 Beslutsverktyg för att stödja beslutet om förlängd endokrin behandling

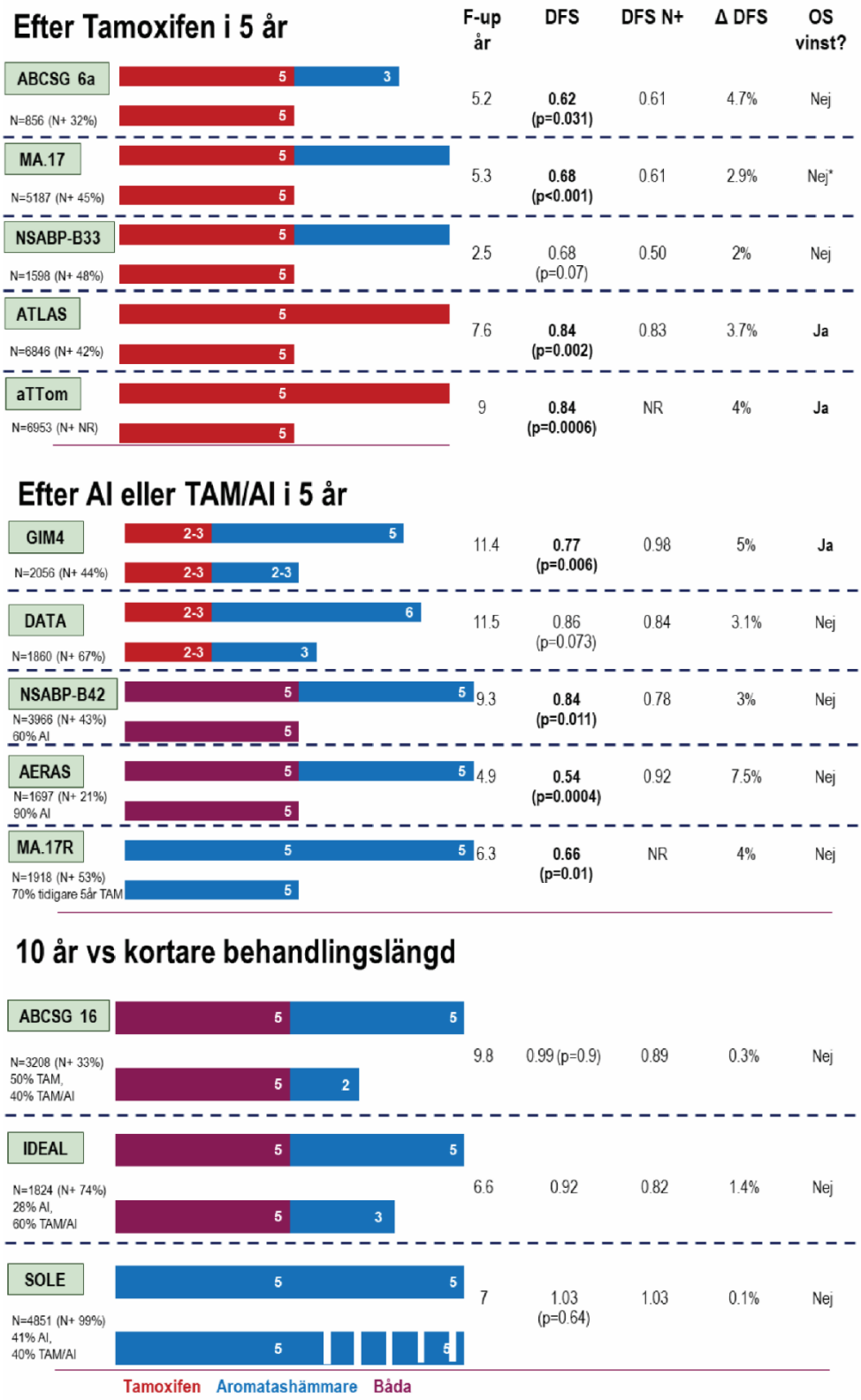
Även om det finns en tydlig koppling mellan traditionella tumörkarakteristiska och risk för sena återfall, ser man samtidigt en ökad risk för sena återfall även vid lågrisktumörer enligt traditionella markörer. Förlängd endokrin behandling har visats kunna minska risken för sena återfall, men det finns 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, 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 sjukdomsfria efter 5 år. Algoritmen utvecklades med hjälp av data från ATAC-studien och validerades i en oberoende kohort av BIG 1-98-studien [761]. CTS5 har validerats i några oberoende kohorter där man bekräftar den prognostiska rollen av algoritmen avseende risken för sena återfall hos postmenopausala kvinnor [762], medan algoritmens prognostiska roll hos premenopausala kvinnor är mer tveksam. Man har däremot inte kunnat visa någon prediktiv roll av CTS5-algoritmen avseende förlängd endokrin behandling [763]. CTS5 rekommenderas av ASCO som ett verktyg som stöd i beslutet om förlängd endokrin behandling [713]. En rimlig strategi är att erbjuda förlängd behandling till hög risk patienter enligt CTS5 och diskutera potentiell nytta och risker med intermediär risk patienter, baserat på en poolad analys av ABCSG-6 och ABCSG-6a studier som visade trender för mindre fjäråterfallsrisk till fördel för förlängd endokrinbehandling (-4.0 % resp -6.1 %, jämfört med -0.9 % hos låg risk patienter) [764].

Alla de fyra kommersiella genexpressionsanalyserna för bröstcancer som är tillgängliga i Europa (Oncotype Dx, Mammaprint, EndoPredict, Prosigna) har visat sig ha ett visst prognostiskt värde avseende risken för sena återfall.

Det finns däremot begränsad evidens för det potentiella prediktiva värdet avseende nyttan med förlängd endokrin behandling. I en retrospektiv analys av den prospektiva NSABP B-42-studien kunde man se en signifikant interaktion mellan Mammaprint och behandlingseffekt: patienter med låg risk enligt Mammaprint hade större nytta av tillägg av AI än patienter med hög risk [765]. Detta fynd bekräftades i en retrospektiv analys av IDEAL, där patienter med lågrisk-tumör hade större nytta av förlängd endokrin behandling [766].
För närvarande rekommenderar ASCO inte någon av dessa fyra genexpressionsanalyser som beslutsstöd för beslut om förlängd endokrin behandling [713].

Figur 11. Randomiserade studier som har undersökt förlängd hormonbehandling.



Breast Cancer Index 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. Breast Cancer Index har också visat prediktivt värde i tre retrospektiva analyser av tre randomiserade studier varav två med förlängd AI och en med förlängd TAM. 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 (signifikant interaktion mellan BCI och förlängd behandling) [767-769]. Resultat från NSABP B-42-studien har dock inte visat en signifikant interaktion mellan (H/I) och behandlingseffekt, trots att man såg större nytta av förlängd behandling hos patienter med (H/I)-high-tumörer än (H/I)-low-tumörer [770]. Dessutom har (H/I) visat sig vara prediktiv för nytta av GnRH agonist + AI jämfört med Tamoxifen ($p_{interaktion} < 0.01$) i en analys från SOFT, där endast patienter med (H/I)-low-tumörer hade nytta av GnrH agonist + AI [771]. Breast Cancer Index är den enda genexpressionsanalys som rekommenderas av NCCN och ASCO som ett verktyg som stöd i beslutet om förlängd endokrin behandling [713]. Än så länge är Breast Cancer Index inte tillgängligt i Europa.

15.3.5 Biverkningsprofil

15.3.5.1 Tamoxifen

Kunskapen om biverkningar av postoperativ TAM i 5 år baseras till stor del på EBCTCG:s metaanalys från 2005 som omfattar 7 512 behandlade och 7 005 obehandlade kvinnor [201]. 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. Den vaskulära dödligheten i tamoxifen- respektive kontrollgruppen visade ingen signifikant skillnad men man fann numeriskt fler dödsfall i tamoxifengruppen, 189 mot 169, vilket motsvarar 0,27 % i absoluta tal. Detta kan förklaras av att den sammanlagda observationstiden är längre i tamoxifengruppen på grund av minskad bröstcancerdödlighet.

15.3.5.2 Aromatashämmare

Biverkningsprofilen skiljde sig åt i EBCTCG:s metaanalys från 2015, med ökad risk för endometriecancer för TAM jämfört med AI [758]: 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 %). 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 [772]. Bland övriga biverkningar kan nämnas mer svettningar, vallningar och vaginala flytningar med TAM, medan AI oftare ger vaginal torrhet samt led- och muskelsmärtor. Flera av de stora randomiserade studierna som jämför AI med TAM har haft tilläggsprotokoll för att undersöka effekterna på den hälsorelaterade livskvaliteten. Några signifikanta skillnader mellan de olika typerna av hormonella läkemedel har dock inte framkommit [773, 774].

Dessa skillnader i biverkningsprofil är ibland styrande för vilket läkemedel man rekommenderar, i ljuset av data att bristande följsamhet till endokrin behandling, oftast på grund av biverkningar, är associerad till ökad dödlighet [775], medan återstart av behandling förbättrar sjukdomsfriöverlevnad [775]. Bröstcancerbehandlande kliniker har således ett stort ansvar att ordna uppföljning på ett sådant sätt att patienterna kan få råd och stöd som underlättar följsamhet till den endokrina behandlingen.

15.3.5.3 Förlängd endokrin behandling

I ATLAS-studien som undersökte adjuvant TAM i 10 år såg man ingen skillnad i dödsfall av annan orsak än bröstcancer jämfört med TAM i 5 år ($p = 0,84$). 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 %, $P = 0,01$) [776].

En metaanalys av 7 studier ($n = 16\ 349$) har undersökt biverkningsprofilen av förlängd AI-behandling. Med förlängd behandling såg man en signifikant ökning av cerebrovaskulära händelser med 0,82 % ($p = 0,05$) och av frakturer med 1,39 % ($p < 0,001$), medan ingen skillnad noterades i varken antal dödsfall utan återfall ($p = 0,34$), eller antal cancerfall förutom bröstcancer ($p = 0.56$) [777].

15.3.5.4 Osteoporos

Rekommendationer

- Alla patienter ska få allmänna råd om fysisk aktivitet och rökstopp.
- Postmenopausala kvinnor som planeras få AI i 5 år utan planerad postoperativ behandling med bisfosfonater ska remitteras för bentäthetsmätning (DEXA).
- Pre- eller perimenopausala kvinnor som planeras för ovariell suppression ska remitteras för DEXA efter cirka 1–2 års behandling.
- 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.
- 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.

Vid behandling med AI måste man beakta den högre risken för osteoporos. Enligt en översiktsartikel om frakturincidens i 7 stora postoperativa studier med AI jämfört med TAM var den absoluta riskökningen för frakturer 2,2 % och den totala frakturrisken var 7,7 % [778]. Notera att TAM motverkar osteoporos, vilket har betydelse när man ger sekventiell behandling med AI följt av TAM. Ovariell suppression hos premenopausala kvinnor påverkar också benmassan negativt, med en snabbare benförlust oavsett om suppressionen kombineras med TAM eller AI [779]. 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.

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 [779, 780]. Frakturriskbedömning kan göras med hjälp av FRAX-verktyget (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. En konsensus av 7 internationella föreningar rekommenderar att man väljer ”reumatoid artrit” för att beräkna frakturrisk hos AI-behandlade bröstcancerpatienter [779]. Vid användning av FRAX inför beslut om initiering av behandling rekommenderas de allmänna, ej bröstcancerspecifika cut-offs för risk för fraktur (minst 20 %) eller höftfraktur (minst 3 %).

Val av antiresorptiv behandling sker i enlighet med rekommendationer från respektive osteoporosmottagning och bör ta hänsyn till patientens önskemål och individuella förutsättningar.

15.3.6 Postoperativ målriktad läkemedelsbehandling med CDK 4/6-hämmare

Sammanfattning

- 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 5 års invasiv sjukdomsfri överlevnad med 7,6 % och fjärrmetastasfriöverlevnad med 6,8 %.
- Hos patienter med HR-positiv, HER2-negativ, stadium II/III-bröstcancer, förbättrar postoperativ ribociklib 400 mg/d i 3 år som tillägg till endokrin behandling 3 års sjukdomsfri överlevnad med 3,1 % och fjärrmetastasfri överlevnad med 2,7 %.
- 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.

Rekommendation

- Postoperativ behandling med abemaciklib i 2 år som tillägg till endokrin behandling (aromatashämmare eller tamoxifen +/- GnRH-analog) 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 tumör ≥ 5 cm. (+++) (ESMO MCBS: A)

- Postoperativ behandling med ribociklib i 3 år som tillägg till endokrin behandling (aromatashämmare +/- GnRH-analog) bör övervägas hos patienter med luminal bröstcancer av anatomiskt stadium II eller III som bedöms som högrisk för återfall enligt NATALEE-studien (+++) (ESMO MCBS: A). Patienter med anatomiskt stadium IIA har på gruppnivå en bättre prognos och där överväger nyttan med ribociklib inte säkert riskerna med behandlingen. Ribociklib kan övervägas i selekterade fall av stadium IIA med grad 3 tumörer eller högrisk enligt genexpressionsanalys (+++). Man bör även överväga att avstå från ribociklib vid stadium IIB och grad 1 tumörer av samma skäl som stadium IIA ovan.
- Hos patienter som är kandidater både för abemaciklib och ribociklib rekommenderas i första hand abemaciklib, med hänsyn till längre uppföljning och större absolut vinst i monarchE samt kortare behandlingstid (2 kontra 3 år). Ribociklib kan ges till patienter som inte tolererar abemaciklib. Rekommendation om val av preparat kan komma att modifieras när längre uppföljning finns i studierna eller vid nya hälsoekonomiska data om dessa behandlingar.

Tabell 4. Rekommendation för adjuvant behandling med CDK4/6-hämmare

Anatomisk stadieindelning	TNM	Ribociklib rekommenderas	Abemaciklib rekommenderas
I	T1N0	Nej	Nej
IIA	T0N1	Om grad 3 eller högrisk på GES*	Nej
	T1N1	Om grad 3 eller högrisk på GES*	Om grad 3 (1:a handsval)
	T2N0	Om grad 3 eller högrisk på GES	Nej
IIB	T2N1	Ja (avstå om grad 1 eller lågrisk GES)	Om grad 3 (1:a handsval)
	T3N0	Ja (avstå om grad 1 eller lågrisk GES)	Nej
IIIA	T0N2	Ja	Ja (1:a handsval)
	T1N2	Ja	Ja (1:a handsval)
	T2N2	Ja	Ja (1:a handsval)
	T3N1	Ja	Ja (1:a handsval)
	T3N2	Ja	Ja (1:a handsval)

Anatomisk stadieindelning	TNM	Ribociklib rekommenderas	Abemaciklib rekommenderas
IIIB	T4N0	Ja	Nej
	T4N1	Ja	Om grad 3 eller tumör ≥ 5 cm (1:a handsval)
	T4N2	Ja	Ja (1:a handsval)
IIIC	AnyTN3	Ja	Ja (1:a handsval)

* ingen behandlingsindikation vid N1m (mikrometastas). GES = genexpression.

CDK 4/6-hämmare har en etablerad roll vid behandling av patienter med metastaserad HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer. Konceptet med tillägg av CDK 4/6-hämmare till endokrin behandling har också testats i postoperativ situation med motstridiga resultat.

I PALLAS-studien randomiserade man 5 760 patienter med HR-positiv, HER2-negativ, stadium II/III bröstcancer till palbociklib i 2 år eller placebo tillsammans med endokrin behandling. Studien stoppades efter den andra interimsanalysen eftersom man inte skulle kunna bevisa någon förbättring av prognosen med palbociklib. Vid senaste uppdateringen såg man ingen skillnad i 4 års sjukdomsfriöverlevnad (84,2 % vs 84,5 %, HR 0,96, 95 % CI 0,81–1,14, P = 0,65). Tidigt avbrott av palbociklib och dosintensitet var inte förknippat med behandlingseffekt [781].

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 % CI 0,74–1,17) och inte heller i total överlevnad (HR 0,87, 95 % CI 0,61–1,23) [263].

Till skillnad från resultaten från studierna PALLAS och PENELOPE-B som var negativa, är resultaten av monarchE- och NATALEE-studierna 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. ITT-populationen 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 (Kohort 2)

eller grad 3 eller T3–4 (Kohort 1). Totalt 5 637 patienter inkluderades i studien och vid senaste uppdateringen sågs att abemaciklibtillägget ledde till en förbättrad 5 års invasiv sjukdomsfri överlevnad (83,6 % vs 76,0 %, HR 0,68, 95 % CI 0,59–0,77) och fjärrmetastasfri överlevnad (86,0 % vs 79,2 %, HR 0,67, 95 % CI 0,58–0,77). Det är värt att påpeka att vid längre uppföljning ser man större relativ nytta med abemaciklibbehandling (år 0–1 HR 0,78; år 1–2 HR 0,67; år 2–3 HR 0,62; år 3+ HR 0,60 [261]. Baserat på positiva resultat från MonarchE-studien har EMA godkänt abemaciklib som postoperativ behandling vid högrisk luminal bröstcancer. TLV:s beslut om generell subvention gäller enligt omprövning i december 2022 även den postoperativa indikationen.

I NATALEE-studien inkluderas patienter med stadium II/III-bröstcancer, dvs. alla patienter med icke-metastaserande HR-positiv, HER2-negativ tumör utom stadium T1N0 och T0-1N1mi, medan endast högrisk T2N0 kunde inkluderas (grad 3 eller grad 2 och Ki67 ≥ 20 %, eller högrisk enligt genexpressionsanalys såsom Oncotype, Prosigna, MammaPrint eller EndoPredict). Patienterna randomiserades till ribociklib 400 mg/dag (alltså lägre dos än den palliativa indikationen) i 3 år eller placebo. Vid senaste uppdateringen efter medianuppföljning på 44,2 månader sågs en förbättrad invasiv sjukdomsfri överlevnad (88,5 % vs 83,6 %, HR 0,71, 95 % CI 0,61–0,84) och fjärrmetastasfri överlevnad (HR 0,71, 95 % CI 0,60–0,85). Effekt var likvärdig oavsett stadium (II vs III), lymfkörtelstatus (N0 vs N1–3) eller grad [782]. Jämfört med den vanliga doseringen (600 mg/dag) noterades lägre incidens av QTc-förlängning (4,2 % vs 6,5 %) och grad ≥ 3 neutropeni (44 % vs 60 %) [783, 784]. På basen av dessa resultat godkändes ribociklib av EMA som postoperativ behandling vid högrisk luminal bröstcancer.

15.3.7 Endokrin behandling vid duktal cancer in situ

Rekommendation

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

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 [785]. TAM reducerade både ipsilaterala DCIS (HR 0,75, 95 % CI 0,61–0,92) och kontralaterala DCIS (HR 0,50, 95 % CI 0,28–0,87). Kontralateral invasiv cancer minskade också (HR 0,57, 95 % CI 0,39–0,83), och det fanns en trend till reduktion av ipsilateral invasiv cancer (HR 0,79, 95 % CI 0,62–1,01). Ingen effekt på total överlevnad

sågs (RR 1,11, 95 % CI 0,89–1,39). Nyttan av TAM gäller endast dem med hormonreceptorpositiv DCIS enligt en analys av NSABP B-24-studien (HR 0,49 för bröstcancerhändelse efter 10 år, P = 0,001) [786]. 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 [787].

Vid dålig tolerans kan enligt UpToDate övervägas lägre dosering av TAM, dvs. en halv tablett varannan dag vilket motsvarar 5 mg/dag [788]. Denna låga dos undersöktes i en studie av 501 patienter som hade blivit opererade för DCIS (70 %), LCIS eller atypisk duktal hyperplasi. Patienter som behandlades med TAM 5 mg/dag i 3 år hade en mindre risk för återfall eller invasiv bröstcancer (HR 0,48, 95 % CI 0,25–0,89, absolut vinst 6,2 %) [61], en relativ riskminskning motsvarande den beskrivna i NSABP B-24. Riskminskningen kvarstod efter längre uppföljning (median 9,7 år, HR 0,58, 95 % CI 0,35–0,95), även i DCIS-gruppen (HR 0,50, 95 % CI 0,28–0,91) [789].

I IBIS-II DCIS 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 [790]. I IBIS-II DCIS inkluderades 2 980 patienter; efter median uppföljning av 11,6 år var det ingen skillnad i återfallsfrekvens (HR 0,87, 95 % CI 0,67–1,14) eller dödlighet (HR 0,94, 95 % CI 0,67–1,33) [791].

Efter bröstbevarande kirurgi för DCIS kan 5 års endokrin behandling övervägas. ER-status ska då utföras. Endokrin behandling rekommenderas inte generellt, men kan övervägas vid ER-positiv DCIS när nyttan för den enskilda patienten bedöms överstiga nackdelarna. Utbredning och nukleär grad har en viss korrelation till återfallsrisk. Någon överlevnadsvinst finns sannolikt inte och risken för biverkningar måste beaktas.

15.4 Systemisk tilläggsbehandling vid HER2-positiv bröstcancer

Rekommendationer

- Patienter som primärt opereras för HER2-positiv bröstcancer bör erbjudas 1 års postoperativ behandling med trastuzumab (++++).
- 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 (++).
- 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 (pT1N0) eller äldre patienter bör man överväga behandling med paklitaxel 80 mg/m^2 x 12 tillsammans med trastuzumab var tredje vecka x 17 (+++).
- Sekventiell behandling med antracyklin och taxan med tillägg av trastuzumab samtidigt med taxan är standardbehandling för primärt opererade högriskpatienter (++++).
- Om patienten bedöms ha förhöjd risk för hjärtsjukdom kan docetaxel + karboplatin x 6 kombineras med trastuzumab (+++).
- Tillägg av pertuzumab till adjuvant trastuzumab rekommenderas inte i avsaknad av överlevnadsvinst och i enlighet med NT-rådets rekommendation (+++).
- Förlängd anti-HER2-behandling med neratinib i 1 år rekommenderas inte i avsaknad av överlevnadsvinst (ESMO MCBS: No evidence of benefit).

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 < 2 cm HER2-positiv bröstcancer leder till en väldigt låg risk för 10 års bröstcancerdöd på 1,2 % (+++).
- Docetaxel + karboplatin i kombination med trastuzumab är ett alternativ för patienter med förhöjd risk för hjärtsjukdom, men denna kombination

ger numeriskt fler bröstcanceråterfall jämfört med motsvarande antracyklinkombination (+++).

- Tillägg av postoperativ pertuzumab till ovanstående standardbehandlingar ger en statistiskt signifikant men modest förbättring av den 8 års invasiva sjukdomsfria överlevnaden med 4,9 % i N+. Man ser ingen skillnad i totalöverlevnaden (+++) (ESMO MCBS: A).
- Tillägg av postoperativ neratinib i 1 år efter avslutad postoperativ trastuzumab ger en förbättrad 5 års invasiv sjukdomsfriöverlevnad på 2,5 %. Man ser ingen skillnad i totalöverlevnaden (+++) (ESMO MCBS: No evidence of benefit).

15.4.1 Adjuvant trastuzumab

HER2/neu- (c-erbB-2) är en onkogen som överuttrycks i primär bröstcancer i frekvensen 10–30 % beroende på vilken bröstcancerpopulation som studerats och med vilken metod genen analyserats. De tumörer som överuttrycker HER2 har en sämre prognos än HER2-negativa [792].

15.4.1.1 Effekt

EBCTCG har publicerat en individuell patient-metaanalys av 7 randomiserade studier med trastuzumab vid tidig bröstcancer [793], 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 var opåverkad av kliniska och patologiska faktorer och var högst under år 0–1 (RR 0,53, 99 % CI 0,46–0,61) jämfört med år 2–4 (RR 0,73, 99 % CI 0,62–0,85) och 5–9 (RR 0,80, 99 % CI 0,64–1,01). Den absoluta nyttan berodde på den absoluta risken för återfall: patienter med lymfkörtelnegativ bröstcancer hade en absolut minskning av 5 års återfallsrisk med 5,7 %, medan patienter med fyra eller fler angripna lymfkörtlar hade en absolut minskning på 10,7 %. Patienter med ER-positiva och ER-negativa tumörer hade liknande absolut minskning av 10 års bröstcancerdödlighet, 5,1 % respektive 6,9 %.

15.4.1.2 Behandlingslängd

Med dagens kunskapsläge rekommenderas 1 års tilläggsbehandling med trastuzumab. HERA-studien är en trearmad studie där patienter med HER2-positiv bröstcancer randomiserades till cytostatika följt av trastuzumab i 1 år, cytostatika följt av trastuzumab i 2 år samt en kontrollarm med enbart cytostatika. Vid 11-årsuppföljning sågs inget tilläggsvärde av 2 års postoperativ trastuzumabbehandling [794]. I den ovannämnda metaanalysen av EBCTCG ledde 1 års behandling till signifikant minskad återfallsrisk jämfört med

6 månaders behandling (RR 0,86, 95 % CI 0,76–0,99). Inga subgruppsanalyser har presenterats och denna jämförelse baserades inte på individpatientdata. Två studier har jämfört ännu kortare behandlingslängd, 9 veckor, med standardduration: Short-HER (n = 1 254) och SOLD (n = 2 174) [795, 796]. Ingen studie kunde påvisa non-inferiority av 9 veckors behandling. I Short-HER sågs en interaktion mellan antal angripna lymfkörtlar och nytta av 1 års behandling, vilket inte bekräftades i SOLD. En till metaanalys av 5 studier (11 381 patienter) har jämfört standardbehandling med kortare durationer där man noterade en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad med 1-årsbehandlingen [797].

15.4.1.3 Hjärtbiverkningar

En analys av 7 studier med sammanlagt 7 939 patienter visade att trastuzumab ökar risken för klinisk hjärtsvikt med RR 5,1 (95 % CI 3–8,7), vilket innebär en ökning på 2–3 % i absoluta tal jämfört med cytostatika enbart [798]. På grund av detta rekommenderas undersökning av hjärtats vänsterkammarfunktion (LVEF) inför och under behandling med trastuzumab. Ämnet diskuteras i detalj i Kapitel 21 Kardioonkologi.

15.4.2 Postoperativ tilläggsbehandling för patienter i låg risk för återfall

Patienter med små HER2-positiva tumörer har en betydande återfallsrisk jämfört med HER2-negativa tumörer [799]. Olika strategier har undersökts prospektivt i studier för att på ett optimalt sätt behandla patienter i relativt låg risk för återfall.

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. 91 % av inkluderade patienter hade tumör < 2 cm och cirka hälften < 1 cm. 10 års invasiv bröstcancerfri överlevnad var 91,3 % och 10 års bröstcancerspecifik överlevnad var 98,8 %, vilket innebär en utmärkt prognos för de patienterna trots deeskalerad behandling [800].

I ATEMPT-studien jämförde man postoperativ behandling med 1 års trastuzumab emtansin kontra veckovis paklitaxel i kombination med trastuzumab. I en studiekohort på 497 patienter kunde man inte bekräfta att postoperativ trastuzumab emtansin var mindre toxisk än veckovis paklitaxel-trastuzumab, men 3 års invasiv sjukdomsfriöverlevnad för trastuzumab emtansin-armen var utmärkt (97,8 %) [801]. Trastuzumab emtansin är inte

godkänt som postoperativ behandling för primärt opererade patienter med HER2-positiv bröstcancer.

Trastuzumab som singelbehandling utan tillägg av cytostatika har studerats i ett annat sammanhang, dvs. äldre kvinnor i risk för cytostatika-orsakade biverkningar. En studie randomiserade 275 patienter till trastuzumab med eller utan cytostatika (35 % paklitaxel, 23 % antracyklin, 14 % docetaxel, 20 % CMF) [802]. Man noterade en icke-signifikant trend till bättre 3 års sjukdomsfri överlevnad (HR 1,36, 95 % CI 0,72–2,58) med kombinerad behandling, en riskminskning på 4,3 % i absoluta tal. Denna riskminskning motsvarade dock endast 0,4 månader i RMST (restricted mean survival time).

15.4.3 Postoperativ tilläggsbehandling för patienter i hög risk för återfall

Patienter med HER2-positiv bröstcancer som har en hög återfallsrisk bör i princip alltid behandlas preoperativt, men av olika skäl såsom patentens val, preoperativ diagnos av HER2-negativ bröstcancer osv. kan det vara aktuellt med primäroperation.

15.4.3.1 Antracykliner och antracyklinfria regimer

Två poolade analyser av randomiserade studier (n = 6 564 respektive n = 3 452) har visat statistiskt signifikant interaktion mellan HER2-positivitet och nytta av antracyklinbehandling [701, 702], där patienter med HER2-amplifierad sjukdom verkar ha större nytta av antracykliner. Om ingen kontraindikation föreligger bör dostät antracyklin innehållande regimer användas i ljuset av begränsade befintliga data [803]. Cytostatika och trastuzumab kan ges antingen parallell eller sekventiellt enligt EBCTCG-metaanalysen (RR för återfallsrisk 0,61 respektive 0,69). Konkomitant administrering med antracykliner bör dock undvikas på grund av förhöjd risk för hjärtsvikt i vissa [804] men inte alla studier [242].

BCIRG 006-studien är av särskilt intresse eftersom det är den enda studien som innehåller en antracyklinfri cytostatikaregim given tillsammans med trastuzumab: docetaxel + karboplatin x 6 givet samtidigt med trastuzumab som pågick i 1 år, vilket jämfördes med kontrollarmen AC x 4 följt av docetaxel x 4, och slutligen en tredje arm med AC x 4 → docetaxel x 4 med trastuzumab i 1 år som startades samtidigt med docetaxel. Det fanns ingen skillnad i effekt mellan de 2 trastuzumab armarna men incidensen av klinisk hjärtsvikt var 2 % för antracyklin + trastuzumabarmen och 0,4 % för den antracyklinfria armen.

15.4.3.2 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. I APHINITY-studien randomiserades 4 805 patienter mellan standardbehandling med postoperativ cytostatikabehandling och trastuzumab med eller utan pertuzumab; 63 % hade lymfkörtelpositiv sjukdom. Vid senaste uppdateringen efter median uppföljningstid på 8,4 år sågs en statistiskt signifikant förbättring av invasiv sjukdomsfriöverlevnad hos de individer som fick pertuzumab (HR 0,77, 95 % CI 0,66–0,91) som var begränsad till lymfkörtelpositiva patienter (absolut vinst 4,9 %), medan lymfkörtelnegativa patienter inte hade någon nytta alls av pertuzumab (HR 1,01, 95 % CI 0,72–1,42). Det sågs ingen vinst i total överlevnad, med icke statistiskt signifikant skillnad hos lymfkörtelpositiva patienter på 1,9 % [805]. Postoperativ behandling med pertuzumab är godkänd av EMA som postoperativ behandling hos patienter med hög risk för återfall men rekommenderas inte av NT-rådet med tanke på kostnader i relation till nytta. Det kan däremot finnas undantagsfall där postoperativ pertuzumab kan övervägas, till exempel patienter med 4 eller fler positiva lymfkörtlar som visats ha avsevärt sämre prognos trots 1 års behandling med trastuzumab (10 års sjukdomsfriöverlevnad på 54,5 % i HERA.

15.4.3.3 Neratinib

Neratinib är en peroral irreversibel pan-HER-tyrosinkinashämmare. I ExteNET-studien randomiserades 2 840 patienter som var färdiga med postoperativ trastuzumab till antingen neratinib 240 mg per dag i 12 månader eller placebo. Efter 5,2 års medianuppföljningstid kunde man se en signifikant förbättrad sjukdomsfriöverlevnad i neratinibarmen med 3,5 % (HR 0,73, 95 % CI 0,57–0,92). I en subgruppsanalys kunde man se att neratinib ledde till en HR på 0,60 avseende sjukdomsfriöverlevnad vid hormonreceptorpositiv sjukdom [806]. I den finala överlevnadsanalysen kunde man dock inte se någon nytta i total överlevnad i vare sig den totala populationen eller någon subgrupp av intresse (enligt ER-status, genomgången neoadjuvant behandling, lymfkörtelstatus, osv.) [807]. Neratinibbehandling var kopplad till en betydligt ökad risk för grad 3-diarréer (40 % vs 2 %), vilket ledde till dosminskningar hos 26 % av patienterna [806]. I ljuset av dessa data och data från CONTROL-studien rekommenderas profylaktisk loperamid vid användning av neratinib [808].

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 och subventioneras i Sverige. I avsaknad

av total överlevnadsvinst, biverkningsprofil och oklar effekt efter pertuzumabbehandling (ingen patient i ExteNET hade fått pertuzumab, vilket nu betraktas som preoperativ standardbehandling) eller trastuzumab emtansin (som är standardbehandling vid kvarvarande invasiv cancer efter preoperativ behandling), bör neratinib användas endast vid mycket utvalda fall.

15.5 Postoperativ tilläggsbehandling med övriga mediciner

15.5.1 Postoperativ behandling med bisfosfonater och denosumab

Nedan beskrivs all relevant evidens beträffande användning av bisfosfonater eller denosumab postoperativt i syfte att minska risk för bröstcanceråterfall.

Sammanfattning

- Postoperativ bisfosfonatbehandling hos postmenopausala patienter 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 hos premenopausala patienter påverkar inte statistiskt signifikant vare sig risken för skelettåterfall eller bröstcancerdödlighet (++++). Endast två studier har undersökt postoperativ bisfosfonatbehandling hos premenopausala patienter som står på LHRH-analog med motstridiga resultat (++).

Rekommendationer

- Postoperativ bisfosfonatbehandling rekommenderas till postmenopausala patienter med primär lymfkörtelmetastaserande sjukdom oavsett ER-status. Behandlingslängden rekommenderas till 3 år (++++).
- Postoperativ bisfosfonatbehandling till pre- och perimenopausala patienter med lymfkörtelmetastaserande sjukdom som står på LHRH-analog kan övervägas. Behandlingslängden rekommenderas till 3 år och behandlingen bör avbrytas ifall LHRH-analog seponeras (++). Bisfosfonatbehandling ska inte ges vid kvarstående barnönskan.
- Postoperativ behandling med denosumab rekommenderas inte i nuläget.

15.5.1.1 Effekt

EBCTCG har genomfört en metaanalys på individpatientdata av 18 766 patienter som hade deltagit i 32 randomiserade studier som undersökt värde av tilläggsbehandling med bisfosfonater [809]. I den totala populationen såg man ingen statistiskt signifikant minskning av återfallsrisk (RR 0,94, 95 % CI 0,87–1,01). Däremot noterades en minskning av 10 års fjärrmetastasrisk (RR 0,92, 95 % CI 0,85–0,99, P för interaktion 0,01) som mest handlade om en minskning av skelettåterfall (RR 0,83, 95 % CI 0,73–0,94, absolut vinst 1,2 %). Både bröstcancerdödlighet (RR 0,91, 95 % CI 0,83–0,99, absolut vinst 1,8 %) och total dödlighet (RR 0,92, 95 % CI 0,85–1,00, absolut vinst 1,5 %) var bättre med bisfosfonatbehandling.

15.5.1.2 Indikation

I metaanalysen sågs en interaktion mellan effekt och ålder (p = 0,03) samt menopausstatus (p = 0,06) där endast postmenopausala patienter hade nytta av bisfosfonatbehandling i skelettåterfallsrisk (RR 0,72, 95 % CI 0,60–0,86) men inte premenopausala (RR 0,92, 95 % CI 0,75–1,12). Ytterligare interaktion mellan andra kliniska och patologiska faktorer och effekt kunde man inte se. Kvinnor som hade behandlats med cytostatika hade liknande relativ riskminskning som kvinnor som inte hade behandlats med cytostatika (RR 0,84 respektive 0,74). Detsamma noterades när det gäller hormonreceptorstatus (ER-negativ tumör RR 0,76, ER-positiv tumör RR 0,85). Patienter med lymfkörtelnegativa tumörer hade ingen minskning av skelettåterfallsrisk (RR 1,02), jämfört med patienter med 1–3 (RR 0,79) eller fler angripna lymfkörtlar (RR 0,83), men interaktion mellan lymfkörtelstatus och effekt var inte statistiskt signifikant (p = 0,5).

Det är oklart varför man ser så stora skillnader i effekt i den pre- respektive postmenopausala gruppen. Det är också oklart om premenopausala patienter som erhåller LHRH-analog också bör behandlas med postoperativa bisfosfonater. Två studier har undersökt denna specifika frågeställning.
I ABCSG-12 randomiserades 1 803 premenopausala kvinnor till tamoxifen + zoledronsyra, tamoxifen, anastrozole eller anastrozole + zoledronsyra. Alla behandlades med goserelin. Tillägg av zoledronsyra förbättrade sjukdomsfri överlevnad (HR 0,68, 95 % CI 0,51–0,91, absolut vinst 4 %) med minskning av både lokal- och fjärråterfall, oavsett lymfkörtelstatus, men endast på kvinnor > 40 år (HR 0,58, jämfört med HR 0,94 < 40 år). Total överlevnad var inte statistiskt signifikant bättre i zoledronsyraarmarna (HR 0,67, 95 % CI 0,41–1,07, P = 0,09) [810]. I HOBOE randomiserades 1 065 premenopausala kvinnor till adjuvant tamoxifen eller letrozole eller letrozole + zoledronsyra. Alla behandlades med triptorelin. Letrozole + zoledronsyra ledde jämfört med letrozole till en icke statistiskt signifikant minskning av 5 års återfallsrisk (HR

0,70, 95 % CI 0,44–1,12, P = 0,22 [811]). Metaanalys av dessa två studier har däremot visat en signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad (HR 0,75, 95 % CI 0,60–0,94) se Supplementary Figure A6) i följande referens [811].

ASCO [812], ESMO [176, 780], NCCN (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) och UpToDate [813] rekommenderar tilläggsbehandling med bisfosfonater för alla postmenopausala kvinnor oavsett orsak till menopaus, även unga kvinnor som erhåller LHRH-analog, som har tillräckligt hög risk för återfall. ASCO rekommenderar att man använder NHS PREDICT som stöd för beslut om adjuvanta bisfosfonater, medan ESMO rekommenderar bisfosfonater för patienter som behandlas med cytostatika och/eller har en 10 års risk för bröstcancerdöd > 12 %. Samtidigt måste man ta hänsyn till att bisfosfonater klassas i kategorin B:3 avseende graviditetsklass vilket innebär en potentiell skadlig effekt på reproduktionsprocessen, vilket är ett observandum eftersom bisfosfonater har förmåga att ackumuleras i skelettet och kvarstannar i några år efter utsättningen, även om risk för skador verkar vara mycket låg [814].

15.5.1.3 Val av bisfosfonat och regim

Vilken typ av bisfosfonat man väljer verkar inte spela någon roll för behandlingseffekt och inte heller behandlingslängd enligt EBCTCG-metaanalysen. Dock är de flesta studierna gjorda med zoledronsyra intravenöst 4 mg var 6:e månad i 5 år. I SWOG S0307 som publicerades efter EBCTCG:s metaanalys randomiserades 6 097 patienter i tre armar: zoledronsyra, klodronat och ibandronat. 5 års sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad var likvärdig i alla grupper (87 % respektive 92 %). Grad 3/4 toxicitet noterades vid 10,5 % av patienter som fick ibandronat jämfört med 8,8 % för zoledronsyra och 8,3 % för klodronat. Risk för käkbensnekros var lägst med klodronat (0,36 %) jämfört med ibandronat (0,77 %) och zoledronsyra (1,26 %) [815]. En studie som undersökte ibandronat på postmenopausala patienter och som också publicerades efter EBCTCG:s metaanalys visade ingen signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad jämfört med placebo [816], därför kan zoledronsyra och klodronat betraktas som förstahandsalternativ.

SUCCESS A undersökte om behandlingslängd har betydelse för effekten. Totalt randomiserades 2 987 patienter efter 2 års zoledronsyra 4 mg var tredje 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. Däremot var risken för biverkningar lägre vid kortare arm. Ett observandum är att 2-årsarmen innebar totalt

32 mg zoledronsyra, vilket motsvarar 4 års behandling med zoledronsyra 4 mg var 6:e månad [817]. Konfirmerande resultat från ABCSG-12 har visat att sjukdomsfri- och total överlevnad var likvärdiga för patienter som hade erhållit ≤ 6 och ≥ 7 infusioner med zoledronsyra [818].

ASCO rekommenderar zoledronsyra 4 mg var 6:e månad i 3 år, eller klodronat per os 1 600 mg/dag i 2–3 år eller ibandronat per os 50 mg/dag i 3 år [812]. ESMO rekommenderar zoledronsyra parallellt med cytostatika och därefter antingen zoledronsyra 4 mg var 6:e månad i 3 år eller peroral behandling med ibandronat/klodronat i 3 år [780]. Innan man inleder bisfosfonatbehandling ska man skaffa sig en uppfattning om patientens tand- och munhålestatus, eftersom bisfosfonater ökar risken för komplikationen käkbensnekros. 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. Man bör kontrollera kreatinin, albumin och kalcium vid varje kur. När bisfosfonater används ska man också i princip ge kalcium och vitamin D3.

15.5.1.4 Denosumab

Denosumab är en humaniserad monoklonal antikropp som binder sig till RANK ligand, 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 ABCSG-18 randomiserades 3 420 patienter till denosumab 60 mg eller placebo, subkutan injektion var 6:e månad. 9 års sjukdomsfri överlevnad var 79,4 % i denosumabarmen och 75,9 % i placeboarmen (HR 0,83, 95 % CI 0,71–0,97). Risk för skelettåterfall minskade med 2,5 % (HR 0,81, 95 % CI 0,65–1,00) och total dödlighet med 1,0 % (HR 0,80, 95 % CI 0,64–1,01). Man såg dock att effekt i sjukdomsfri överlevnad berodde mest på en minskning av antal icke-bröstcancerfall (101 versus 127), medan ingen skillnad i bröstcancerfri intervall noterades (HR 0,95, 95 % CI 0,76–1,19).

I D-CARE-studien randomiserade man 4 509 patienter till denosumab 120 mg varje månad i 6 månader och sedan var tredje månad upp till 5 år eller placebo. Efter medianuppföljning på 67 månader såg man ingen skillnad i skelettmetastasfri överlevnad, sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad. Betydligt fler fall av käkbensnekros sågs i denosumabarmen (5,4 % versus 0,2 %).

Rekommendation är att tills vidare avvakta med postoperativ denosumabbehandling. Varken ASCO eller ESMO rekommenderar denosumab i adjuvant syfte [780, 812].

15.5.2 Postoperativ behandling med PARP-hämmare

Rekommendation

Olaparib som monoterapi rekommenderas för adjuvant behandling av vuxna patienter med germline *BRCA1*- eller *BRCA2* mutation som fått neoadjuvant kemoterapi för trippelnegativ bröstcancer och inte uppnått pCR och där behandling med kapecitabin inte är lämplig (betingad nedsatt förmåga att omsätta läkemedlet eller andra specifika biverkningar av kapecitabin) samt som monoterapi för patienter med *BRCA1/2*-muterad stadium II/III trippelnegativ bröstcancer som fått adjuvant kemoterapi (+++).

Sammanfattning

Hos bröstcancerpatienter med stadium II/III bröstcancer och germline *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutation som fått postoperativ cytostatikabehandling eller preoperativ cytostatikabehandling utan pCR, leder postoperativ olaparib i ett år till en kliniskt och statistiskt signifikant förbättrad 4 års total överlevnad med en absolut vinst på 3,4 % (89,8 % vs 86,4 %) (+++) (ESMO MCBS A).

PARP-hämmare är en effektiv behandling hos patienter med metastaserad bröstcancer som har germline *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutation. I OlympiA undersökte man om PARP-hämmaren olaparib har någon roll som postoperativ behandling hos bröstcancerpatienter med HER2-negativ bröstcancer germline *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutation. I studien ingick två kohorter: preoperativ kohort med patienter utan pCR efter preoperativ behandling (alla trippelnegativa och högrisk hormonreceptorpositiva patienter, dvs. med CPS + EG score ≥ 3); postoperativ kohort med patienter med stadium II/III trippelnegativ bröstcancer eller HR-positiv, HER2-negativ med ≥ 4 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 kapecitabin var inte tillåtet, eftersom det vid initiation av studien inte var standardbehandling.

Vid senaste uppdateringen efter 3,5 års medianuppföljning ledde olaparibbehandling till kliniskt och statistiskt signifikant förbättrad 4 års sjukdomsfri överlevnad med en absolut vinst på 7,3 % (82,7 % vs 75,4 %, HR 0,63, 95 % CI 0,50–0,78), fjärrmetastasfri överlevnad med en absolut vinst på 7,4 % (86,5 % vs 79,1 %, HR 0,61, 95 % CI 0,48–0,77) och total överlevnad med en absolut vinst på 3,4 % (89,8 % vs 86,4 %, HR 0,68, 98,5 % CI 0,47–0,97). Subgruppsanalys visade att alla subgrupper beroende på hormonreceptorstatus, neo- vs adjuvant behandling, platinumbehandling och muterad *BRCA*-gen hade nytta av olaparibbehandling. Två patienter som hade behandlats med olaparib och tre med placebo diagnostiserades med akut leukemi/myelodysplastiskt syndrom [169].

Resultaten av OlympiA-studien är övertygande avseende vinsten med tillägg av olaparib som (postneo)adjuvant behandling hos patienter med *BRCA*-mutation. EMA har godkänt postoperativ olaparib som tilläggsbehandling för högriskpatienter med germline *BRCA*-mutation. TLV har beslutat att olaparib subventioneras som ensam behandling efter operation hos vuxna patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som fått cytostatikabehandling inför operation och inte uppnått fullständigt behandlingssvar, och där behandling med kapecitabin inte är lämplig samt som ensam behandling för patienter med *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som fått cytostatikabehandling efter operation.

KAPITEL 16

Bröstcancer och graviditet

16.1 Bröstcancer under graviditet

Rekommendationer

- Vid misstanke om bröstcancer under pågående graviditet är ultraljud den bilddiagnostiska förstahandsundersökningen.
- Mellannålsbiopsi rekommenderas framför finnålsaspiration som har en lägre känslighet under graviditet och amning (+++).
- Cancerbehandling under pågående graviditet fordrar multidisciplinär handläggning där det ordinarie MDK-teamet utökas med obstetriker från specialistmödravård.
- Behandlingen ska i mesta möjliga mån likna den som unga icke-gravida får, dvs. baserat på tumördata men med hänsyn till graviditetsvecka* (+++).
- Prematur förlossning (före v 37) ska undvikas på grund av risk för kognitiv nedsättning hos barnet (++).
- Kirurgi kan utföras oavsett graviditetslängd (+++).
- Portvaktskörtelbiopsi utförs med enbart isotop (+++).
- Cytostatikabehandling under första trimestern är kontraindicerad (++).
- Efter första trimestern (från och med graviditetsvecka 14) kan cytostatikabehandling ges, i första hand antracyklinbaserade regimer eller antracykliner i kombination med taxaner (++).
- Anti-HER2-behandling, immunterapi, endokrin behandling och behandling med CDK 4/6-hämmare, PARP-hämmare och bisfosfonater är kontraindicerad under graviditet (+).
- Understödjande behandling med G-CSF bedöms säker och säkra alternativ finns också för profylax mot cytostatikainducerat illamående* (++).

- Strålbehandling bör inte ges under graviditet utan får skjutas upp till efter förlossningen. Ges då enligt gängse indikationer och targets (+++). Strålbehandling är inte absolut kontraindicerad under tidig graviditet (++).

**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

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 [819, 820]. 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 [821, 822]. Incidensen av graviditetsrelaterad bröstcancer ökar, vilket kan förklaras av att barnafödande successivt förläggs till allt högre ålder [823]. Mutationsbärare förefaller ha en högre risk för bröstcancer i samband med graviditet [824, 825], och vid ärftlighetstestning hittas bakomliggande mutationer i högre utsträckning än hos åldersmatchade, icke-gravida kvinnor med bröstcancer.

Kvinnor med bröstcancer under graviditet har, jämfört med andra unga kvinnor med bröstcancer, tumörer i mer avancerat stadium och med mer ogynnsamma tumörkarakteristika (75–80 % grad 3, 1/3 trippelnegativa och 1/3 HER2-positiva) [826, 827]. Prognosen förefaller dock vara densamma som för icke-gravida kvinnor med samma ålder, stadium och tumörbiologi [826, 828-831].

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 känslighet än mammografi vid graviditet och är förstahandsundersökningen vid tumördiagnostik [832-834]. Vid malignitetsmisstanke rekommenderas tillägg av bilateral mammografi vilket kan utföras utan risk för fostret [835]. Mammografi är den bästa metoden att kartlägga mikroförkalkningar och fokal asymmetri [833]. Vid digital 2-bildsmammografi är stråldosen till fostret < 0,01 mGy [836]. Doser under 50 mGy anses inte ge någon ökad risk för missbildningar eller fosterdöd [837, 838].

Finnålscytologi vid graviditet och amning kan på grund av den ökade proliferationen och mängden blod- och lymfkärl vara svårbedömd och mellannålsbiopsi rekommenderas för en högre diagnostisk säkerhet [839]. Risken att utveckla mjölkfistel efter mellannålsbiopsi är liten och kan reduceras genom användande av en tunnare kanyl samt god hemostas [840].

MRT utan kontrast anses säkert under hela graviditeten [834, 836]. Gadoliniumkontrast passerar placenta, blir kvar i fostervattnet och har visat sig teratogent i djurförsök. MRT med gadoliniumkontrast rekommenderas därför inte [836]. I de fåtal fall där gadoliniumkontrast getts under första trimestern har man inte sett några fosterskador [841], medan en större retrospektiv studie indikerade ökad risk för fosterdöd eller neonatal död samt reumatologisk och inflammatorisk sjukdom hos barnet [842].

Vid fjärrmetastasutredning under graviditet är lungröntgen (alternativt lågdos CT thorax), ultraljud lever och MRT kotpelare/bäcken (utan kontrast) förstahandsvalen, och anses säkra [843]. Fjärrmetastasutredning kan också skjutas fram till efter graviditeten. Undersökningar med datortomografi, skintigrafi och PET rekommenderas inte under graviditet, och bör helt undvikas under första trimestern [844-847]. DT och PET-DT kan efter första trimestern göras om ev. fynd skulle ändra den kliniska handläggningen och om värdet för modern överstiger riskerna för fostret [848]. DT torax-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 [849] och PET 1–2 mGy [850], det vill säga doser som väl underskrider de tröskelnivåer där skadliga effekter på fostret kan ses [851]. Stråldoser om 50–100 mGy under mycket tidig graviditet kan leda till spontanabort [847]. Största risken för missbildningar ses under graviditetsvecka 3–12 (vid stråldoser > 50–100 mGy) [851, 852]. Utvecklingsstörning kan ses vid doser runt 60 mGy under graviditetsvecka 8–15, och vid doser om 250 mGy under graviditetsvecka 16–25. Under andra och tredje trimestern kan höga stråldoser ge tillväxthämning, mental retardation samt missbildningar av CNS och gonader [851]. Efter graviditetsvecka 26 är teratogena effekter extremt osannolika med de stråldoser som diagnostiska undersökningar ger [853]. Doser om > 10mGy ger en ökad risk för barnleukemi [854].

16.1.3 Behandling

Behandling av bröstcancer under pågående graviditet kräver multidisciplinär handläggning med ett utökat MDK-team där också obstetriker från specialistmödravård 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 [855].

Behandling av bröstcancer under pågående graviditet ska likna den som icke-gravida får i mesta möjliga mån, det vill säga vara baserad på ålder och tumörbiologi, men med hänsyn tagen till graviditetslängden [856]. Avbrytande av graviditet behöver sällan diskuteras och inga studier finns som visar att avbrytande ger en överlevnadsvinst [857]. Prematur förlossning, det vill säga före vecka 37, ska undvikas eftersom inte heller detta ger någon överlevnadsvinst för modern men en ökad risk för kognitiv nedsättning hos barnet [858, 859].

16.1.3.1 Kirurgi

Kirurgi kan utföras under graviditet oavsett graviditetslängd [860]. Risken för spontanabort i samband med anestesi/operation är störst under första trimestern [861]. Graviditeten innebär en ökad aspirations- och trombosrisk vid kirurgi. 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 första och andra trimestern. Obstetriker bör vara inblandad i vårdplaneringen. Vid operation kan kontroll av hjärtljud göras direkt pre- och postoperativt, och när fostret är viabelt kan intraoperativ fetal monitorering diskuteras. Från och med. graviditetsvecka 20 bör patienten placeras lätt vänstertippad med kilkudde på operationsbordet för att undvika vena cava-kompression [860].

Den kirurgiska behandlingen av bröstcancer vid graviditet bör följa de generella kirurgiska riktlinjerna. Bröstbevarande kirurgi görs på samma indikationer som vanligt [856, 862]. Strålbehandling startas oftast först efter avslutad graviditet, men tidsspannet mellan operation och strålbehandling är sällan ett bekymmer eftersom majoriteten av dessa patienter behöver cytostatikabehandling däremellan [856]. Vid lågriskcancer, där ingen cytostatikabehandling ska ges, kan fördröjd strålbehandling vara ett alternativ till mastektomi [863].
Vid mastektomi är direktrekonstruktion med expanderimplantat inte rutin, men inte heller kontraindicerat eftersom det endast marginellt ökar operationstiden och risken för komplikationer [864, 865]. Vid portvaktskörtelbiopsi ges ordinarie isotopdos (20 MBq) på operationsdagens morgon [866-869]. Denna dos ger < 20 mGy till fostret [870], det vill säga en låg, icke-fosterskadande dos.
En högre isotopdos given dagen före kirurgi bör undvikas [856, 862]. Huruvida blåfärg är säkert under graviditet är mer kontroversiellt [868, 871, 872]. På grund

av den förhållandevis höga risken för anafylaxi och sekundära effekter på fostret brukar blåfärg undvikas [862, 872].

Diagnos av enbart DCIS under graviditet är ovanligt, men förekommer [873]. Det saknas evidens för optimal handläggning. På basen av data från invasiv bröstcancer under graviditet samt från icke-gravida med DCIS känns det rimligt att vid framskriden graviditet vänta med kirurgi till efter förlossningen. Vid diagnos av höggradig DCIS i första resp. andra trimestern rekommenderas i första hand bröstbevarande kirurgi med fördröjd strålbehandling som vid invasiv lågriskcancer ovan. Eftersom strålbehandling vid DCIS inte påverkar överlevanden utan endast lokal kontroll kan man också tänka sig att avstå strålbehandling. Om tumörextent fordrar mastektomi rekommenderas, som hos icke-gravida, att portvaktskörtelbiopsi utförs i samma seans.

16.1.3.2 Strålbehandling

Strålbehandling under pågående graviditet rekommenderas inte och bör skjutas fram till efter förlossning [856]. Långtidseffekter efter exponering för strålbehandling in utero är begränsad [851]. Stråldoser > 100 mGy under första och andra trimestern ger en ökad risk för missbildningar och utvecklingsstörning [851], och risken för barncancer och leukemi ökar något [874]. 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 % [875]. 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. Strålbehandling är då inte absolut kontraindicerad. Mot slutet av graviditeten ligger fostret närmare strålfältet och kan få upp till 2 Gy vid samma typ av behandling [876]. 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 första trimestern och 70 mGy under andra trimestern [875]. Stråldoser mot bröstet kan alltså understiga tröskelvärdena, men bör ändå skjutas till efter förlossningen om inte vinsterna för modern vida överstiger riskerna för barnet [877]. Vid lågriskcancer, där ingen cytostatikabehandling ska ges, kan fördröjd strålbehandling vara ett alternativ till mastektomi [863].

16.1.3.3 Cytostatikabehandling

Randomiserade studier av cytostatikabehandling vid graviditet saknas. Kunskapen baseras på en prospektiv studie [878], retrospektiva studier och fallrapporter.

Cytostatikabehandling under första trimestern är kontraindicerat på grund av en risk för missbildningar och spontan abort kring 10–20 %, men kan ges postoperativt eller preoperativt under andra och tredje trimestern med en normal risk för missbildningar om 3 % [856] och utan noterade kognitiva, kardiella eller utvecklingsförseningar hos barnen vid uppföljning [859, 878-883]. Placentautvecklingen pågår dock fram till vecka 20, och cytostatikabehandling kan leda till sämre placentafunktion med en något ökad risk för förtidsbörd och låg födelsevikt för tiden [884].

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 [858, 885]. Om standardbehandling ges innebär inte avbrytande av graviditeten någon överlevnadsvinst för patienten [857]. Fördröjd cytostatikabehandling ökar risken för återfall hos icke-gravida [736, 886] och konsekvenserna kan förväntas vara densamma för gravida. Vid diagnos av bröstcancer efter graviditetsvecka 32 kan man överväga förlossning innan start av cytostatikabehandling. Om cytostatika ges under pågående graviditet, bör den sista cytostatikadosen ges 2–3 veckor före planerad förlossning, ofta i vecka 35–37, så att benmärgspåverkan hinner avta före planerad förlossning [887].

Den gravida kvinnan har fysiologiskt en förändrad plasmavolym, levermetabolism, renalt plasmaflöde och förändrad plasmaproteinbindning, vilket påverkar såväl farmakokinetik som farmakodynamik [888]. Dosen ska beräknas på vikten vid behandlingsstart och justeras för viktförändringar under graviditeten [846].

Eftersom cytostatika har teratogena effekter under första trimestern finns bevisligen en passage över placenta. Endast ett fåtal studier finns kring cytostatikas passage över placenta, men det ter sig som om placenta har en viktig barriärfunktion. Olika preparat förefaller passera i olika utsträckning, men vid parallell mätning av plasmakoncentration av cytostatika hos mor och foster i djurförsök uppmättes de fetala koncentrationerna av doxorubicin, epirubicin och paklitaxel till 7,5 %, 4 % och 1,4 % hos modern [889-891]. Responsen på cytostatikabehandling förefaller inte skilja mellan gravida och icke-gravida [892].

De antracyklinbaserade regimerna är kliniskt väl beprövade vid behandling under graviditet [877, 893], och fortfarande förstahandsvalet i internationella riktlinjer som enda regim eller i sekvens med taxaner som hos icke-gravida [843, 894].

Evidensen vad gäller taxaner är något mer sparsam, men ackumuleras successivt. För modern finns ett mervärde med taxanbehandling [895, 896] och det finns inga vetenskapliga belägg för att taxaner innebär en högre risk för fosterpåverkan [897, 898]. Taxaner tolereras väl under graviditet, med hanterbar toxicitet [843, 899]. Paclitaxel är att föredra framför docetaxel eftersom docetaxel passerar placenta i en högre utsträckning [900].

Flera studier kring platinumbaserad behandling under graviditet finns publicerade och då huvudsakligen i studier av gyncancerbehandling med carboplatin som singelbehandling eller i kombination med taxaner [901-904]. Hörselnedsättning hos barnet har setts vid cisplatinbehandling under graviditet [905]. Vid trippelnegativ bröstcancer under graviditet rekommenderas därför först fyra cykler av antracyklinbaserad cytostatikabehandling följt av veckovis behandling med carboplatin i kombination med paclitaxel [843].

Evidensen kring användning av dostäta regimer under graviditet är mycket sparsam [186, 856, 893, 906].

16.1.3.4 Målstyrd behandling

Användning av trastuzumab är kontraindicerat under graviditet eftersom nära 2/3 utvecklar oligohydramnios/anhydramnios [907]. HER2-receptorer finns i fostrets njurar och trastuzumab ger påverkan på fostrens njurutveckling och njurfunktion. Ett fåtal doser trastuzumab under tidig, icke-känd graviditet har ej visat missbildningar eller hög risk för graviditetskomplikationer och bör således ej i sig föranleda avbrytande [843, 897, 908].

Vid diagnos av HER2-amplifierad bröstcancer under graviditet får trastuzumab ges först efter att patienten är förlöst. Fördröjd start av anti-HER2-behandling försämrar prognosen vid primär bröstcancer och man kan därför inte utesluta en negativ effekt av en fördröjd start av anti-HER2behandling i samband med graviditet [909, 910]. Men det finns heller inga studier som visar att avbrytande av graviditet ger en förbättrad överlevnad. Om anti-HER2-behandling inte kan vänta fordras noggrann monitorering avseende oligohydramnios, och avbrott av behandling om en sådan konstateras [911].

Evidensen rörande pertuzumab och trastuzumab emtansin är sparsam, där pertuzumab ger samma typ av foster- och graviditetspåverkan som trastuzumab. Trastuzumab emtansin ger en ökad risk för hjärtkärlmissbildningar [911].

16.1.3.5 Endokrin behandling

All endokrin behandling ska skjutas upp till efter förlossning och amning. Tamoxifen har teratogena effekter med bland annat kraniofaciala och intersex-

missbildningar [912, 913]. Vid accidentell graviditet och tamoxifenbehandling föds en majoritet av barnen (81 %) utan grava missbildningar [913]. Aromatashämmare (AI) har visat sig ge fosterskador i djurmodeller [914], men vid användning för ovariell stimulering i samband med IVF ses ingen påverkan på fosterutveckling [915]. GnRH-analoger ska undvikas under graviditet eftersom erfarenheten av användning är mycket liten [916, 917].

16.1.3.6 Annan systemisk behandling

Immunterapi med checkpoint-inhibitorer är kontraindicerad under graviditet eftersom behandling kan leda till intrauterin tillväxthämning och placentainsuffiens [918, 919].

CDK 4/6-hämmare används i kombination med endokrin behandling, men är kontraindicerade vid graviditet och amning. Djurstudier visar en ökad risk för missfall, tillväxthämning, skelett- och hjärt-kärlmissbildningar [920].

PARP-inhibitorer, t.ex. olaparib, är kontraindicerade under graviditet och amning eftersom djurstudier visar ökad risk för missfall och missbildningar i ögon, kotpelare, skalle och diafragma [920].

Bisfosfonater rekommenderas inte under graviditet på grund av bristfälligt vetenskapligt underlag [921]. Studier har inte visat någon ökad risk för missbildningar, men en ökad risk för spontanabort och tillväxthämning [922, 923].

16.1.3.7 Understödjande behandling

G-CSF (Granulocyt colony-stimulating factor) används för att minska graden och varaktigheten av cytostatikabehandlingsutlöst neutropeni. G-CSF kan användas under graviditet utan ökad risk för fosterdöd eller missbildningar [906, 921].

Vid cytostatikainducerat illamående används i första hand metoklopramid (Primperan) och steroider. Metoklopramid ger ingen känd riskökning för missbildningar [924-926]. Vid användning sent under graviditeten kan dock extrapyramidala symtom ses hos det nyfödda barnet. Av steroiderna anses metylprednisolon, prednisolon och hydrocortison säkra, medan betametason och dexametason passerar placenta [240, 843]. Det finns äldre studier som visar en viss ökad risk för läpp- eller gomspalt vid användning under första trimestern, men inga studier publicerade efter 2003 har visat några signifikanta riskökningar [927].

Vid svåra besvär med illamående under andra och tredje trimestern kan ondansetron övervägas. Enstaka mindre studier har visat en något ökad risk för

läpp- eller gomspalt och hjärtmissbildningar vid användning under första trimestern, medan andra större studier inte visat någon ökad risk varför användning numera ändå bedöms som säker [843, 928-930].

Evidensen för säker användning av neurokinin 1-inhibitorer och olanzapin under graviditet är bristfällig [921, 931], men publicerade studier har inte visat på risker för barnet. Preparaten bör bara användas när mer beprövade läkemedel inte fungerar.

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 3 månader före försök att bli gravid (++).
- Cytostatika bör vara avslutad 6 månader före försök att bli gravid, och trastuzumab 7 månader (++).

Retrospektiva studier och metaanalyser visar att graviditet efter genomgången bröstcancerbehandling inte påverkar prognosen negativt [932-935]. I flera stora metaanalyser har graviditet snarast varit förenat med en minskad risk för bröstcancerdöd, även när man försökt kompensera för att det är de friska kvinnorna som väljer att skaffa barn (the healthy mother effect).
Genom att jämföra med kontroller matchade på diagnosår, tumörbiologi och behandling, hos kvinnor som inte genomgått graviditet efter bröstcancerbehandling har man snarast sett en skyddande effekt av graviditet, med bättre sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad. Detta gäller också i subgruppsanalyser oavsett körtelstatus och oavsett tid från diagnos till graviditet [935]. Den skyddande effekten av en graviditet ses framför allt vid hormonreceptor-negativ sjukdom, medan man vid hormonreceptor-positiv [935, 936] respektive HER2-positiv sjukdom [937] varken ser en sämre eller en bättre prognos. Inte heller hos *BRCA*-bärare förfaller graviditet efter avslutad behandling ha någon ogynnsam effekt på prognosen [938-940].
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 [877]. Med tanke på den högre återfallsrisken under de första åren har man tidigare rekommenderat unga kvinnor att vänta 3 år efter diagnos, 5 år vid nodpositiv sjukdom och till efter fullföljd endokrin behandling vid receptorpositiv sjukdom men det finns inte en evidensbaserad fastställd tidgräns att utgå ifrån [941, 942]. 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 ett tillfälligt avbrott av endokrin behandling för graviditet påverkar risken för återfall. I studien fick 516 kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer, huvudsakligen stadium I-II, avbryta den hormonella behandlingen efter 18–30 månaders behandling, och tilläts efter 3 månaders wash-out försöka bli gravida under 1 års tid. Vid graviditet tilläts totalt 2 år utan endokrin behandling, innan återupptagande av behandling för totalt 5–10 års behandlingstid. De första resultaten, efter 3 års uppföljning, visar inte en högre risk för återfall hos kvinnor som gjort behandlingsavbrott. Längre uppföljning fordras för att fastslå att tillfälligt behandlingsavbrott för graviditet är onkologiskt säkert.

På grund av tamoxifens teratogena effekter och långa halveringstid bör preparatet sättas ut åtminstone 3 månader före försök att bli gravid [943]. Cytostatikabehandling kan orsaka genetiska skador i äggen under follikulogenes och dessutom fostermissbildningar, varför man rekommenderar att cytostatika ska vara avslutad minst 6 månader före försök att bli gravid [908].

För trastuzumab, pertuzumab och trastuzumab emtansin rekommenderas en washout-period om 7 månader, för pembrolizumab 4 månader, för abemaciklib 3 månader och för olaparib 1 månad [943].

Tillgängliga studier visar ingen ökad risk för missbildningar hos de barn som föds av kvinnor som tidigare genomgått bröstcancerbehandling, men en något ökad risk för förlossningskomplikationer såsom förtidsbörd och barn med låg födelsevikt [935, 944, 945].

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 [946].

KAPITEL 17

Fertilitetsbevarande åtgärder och preventivmedel

17.1 Fertilitetsbevarande åtgärder vid bröstcancerbehandling

Rekommendationer

- Alla unga patienter som diagnostiseras med bröstcancer måste informeras om risken för nedsatt fertilitet beroende på den systemiska behandlingen, och bör så tidigt som möjligt i förloppet erbjudas remiss till fertilitetsmottagning vid universitetssjukhus där program för fertilitetsbevarande åtgärder har etablerats (+++).
- Alla fertilitetsbevarande metoder genom frysning av embryon, obefruktade ägg och äggstocksvävnad är idag kliniskt etablerade (+++).
- Frysning av embryo och ägg kräver hormonstimulering med gonadotropiner i cirka 2 veckors tid. Vid tidsbegränsning, eller om patienten inte önskar genomgå vaginala undersökningar, eller hormonstimulering, det är möjligt att frysa äggstocksvävnaden för senare re-transplantation.
- Behandling med GnRH-analog ska ses som ett komplement till etablerade fertilitetsbevarande åtgärder (++).

17.1.1 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 [947]. 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 [948-950].

17.1.2 Frysning av embryon, ägg och äggstocksvävnad

Frysning av embryon eller frysning av obefruktade ägg fordrar hormonstimulering, vilket görs med gonadotropiner. På grund av den suprafysiologiska östrogenproduktionen från flera folliklar som utvecklas samtidigt under en och samma stimuleringscykel, har man föreslagit att använda tamoxifen eller aromatashämmare parallellt [951]. Letrozol ingår rutinmässigt i stimulationsbehandlingar för kvinnor med bröstcancer som har positiv ER-bröstcancer i Sverige [952, 953]. Tiden som behövs för hormonstimulering har kortats successivt och i dag behövs som regel 2 veckor [952, 954]. Förbättrade frystekniker gör i dag att andelen levande födda barn s.k. ”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 [955] och behandlingen betraktas inte längre som experimentell enligt de amerikanska och europeiska reproduktionsmedicinska sällskapen [956, 957].

Också vid bröstcancerbehandling under pågående graviditet bör fertilitetsbevarande åtgärder diskuteras, till exempel genom nedfrysning av äggstocksvävnad. Om graviditeten avbryts kan fertilitetsbevarande åtgärder prövas med äggstimulering men erfarenhet är sparsam.

17.1.3 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 [958-962]. 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 svikt (14,1 % vs 30,9 %, P = 0,001) liksom ett högre graviditetsutfall (10,3 % vs 5,5 %, P = 0,03) [963]. På basen av tillgänglig evidens får således GnRH-tillägg övervägas till alla premenopausala kvinnor som har önskemål om att bevara sin fertilitet och ska ha cytostatikabehandling. Det finns dock ett behov av ytterligare kartläggning om dessa data leder till en ökad möjlighet att bli gravid, resulterande i fullgångna graviditeter och

barnafödande, på grund av metaanalysen som inkluderar studier med data om biokemiska markörer av äggreserv (Anti-Müllerisk Hormon, AMH) inte visar någon effekt [964]. I alla randomiserade studier har kvinnorna dessutom fått veta att de fick ett GnRHa injektion som kunde bevara deras fertilitet. När dessa data rapporteras, observeras att denna grupp är mer aktiv med försök att bli gravid än gruppen som inte fick GnRHa [965-967]. En större observationell studie med samma frågeställning som den aktuella randomiserade studien avser att bekräfta, har nyligen publicerats, och då med neutralt resultat [968].

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

17.2 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 [969-971]. Under pågående bröstcancerbehandling är det viktigt att premenopausala patienter har en god antikonception eftersom såväl cytostatika under första 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 [972]. För bröstcancerpatienter rekommenderas icke-hormonella preparat som barriärmetoder (kondom och pessar) eller kopparspiral. Sterilisering av kvinnan eller fast manlig partner kan också diskuteras [973].

Oregelbunden eller utebliven menstruation under eller efter cytostatikabehandling innebär inte att patienten är infertil, och inte heller ett högt FSH [974]. Cytostatikainducerad amenorré är oftare övergående ju yngre patienten är [975, 976]. I de fall man ger tamoxifen kan äggstockarna bli stimulerade på grund av tamoxifens påverkan på hypotalamus och hypofys med efterföljande ökade FSH-nivåer och follikelstimulering [977].

KAPITEL 18

Bröstcancerbehandling av äldre

Rekommendationer

Allmänna principer

- Diagnostik och stadieindelning bör ske enligt samma principer som för yngre.
- Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan styras av tumördata, biologisk ålder, samsjuklighet samt förväntad kvarvarande livslängd.
- Screeningsverktyget G8 för geriatrisk bedömning rekommenderas för alla patienter ≥ 70. Andra etablerade screeningsverktyg som redan används i klinisk praxis kan också användas.
- I beslut om vilka som är aktuella för kurativ eller palliativ behandling tas hänsyn till informationen från G8 verktyget. En score på ≤ 14 indikerar en skörare patient i behov för vidare geriatrisk bedömning.

Kurativ behandling

- Kirurgi, strålbehandling och endokrin behandling bör i allmänhet erbjudas äldre patienter på samma indikationer som yngre.
- Risken för biverkningar av cytostatikabehandling är större för äldre patienter. Trots detta bör man inte utan reflektion exkludera cytostatikabehandling utan göra en adekvat nytta-riskanalys.
- Hos äldre patienter med HER2-positiv eller trippelnegativ bröstcancer och mycket bra allmäntillstånd bör preoperativ behandling (och postneoadjuvant behandling vid icke pCR) övervägas enligt samma principer som hos yngre patienter.
- Aspekter kring val av cytostatikabehandling hos äldre patienter:
  - Sekventiell behandling med taxaner och antracykliner är mindre studerad hos äldre patienter, men kan övervägas till patienter med mycket bra allmäntillstånd och högrisktumörer (t.ex. lymfkörtelmetastaser, trippelnegativ sjukdom).

- Docetaxel-cyklofosfamid i första hand eller EC i andra hand kan övervägas hos äldre patienter som inte bedöms lämpliga för sekventiell behandling.
- Dostät behandling ska undvikas.

- Evidens kring användning av genexpressionsanalys som stöd vid beslut om postoperativ cytostatikabehandling hos äldre patienter är begränsad, men genexpressionsanalys kan övervägas som en del av risk-nyttavärdering.
- Validerade verktyg (CARG-BC, CRASH) som kan förutsäga grad 3–5 cytostatika-inducerad toxicitet hos äldre patienter med cancer kan användas som en del i den beslutsfattande processen.
- Vid HER2-positiv sjukdom bör även äldre patienter i allmänhet erbjudas en kombination av cytostatikabehandling (i första hand paclitaxel) och anti-HER2-behandling.
- Även äldre patienter bör inkluderas i studier.

Palliativ behandling

- CDK 4/6-hämmare plus endokrin behandling är förstahandsval hos äldre patienter med ER-positiv metastaserad bröstcancer som bedöms vara i skick för kombinationen. Äldre patienter verkar ha något större risk för biverkningar och behov av dosjustering, så lämpliga uppföljningsstrategier bör appliceras. Endast endokrin behandling kan vara ett rimligt alternativ hos äldre patienter där det finns tveksamhet kring tolerans för CDK 4/6-hämmare.
- Vid HER2-positiv bröstcancer följer man samma principer som hos yngre patienter med vissa anpassningar utifrån patienternas hälsostatus: vinorelbin i stället för taxaner är förstahandsval hos skörare patienter, metronomisk cyklofosfamid tillsammans med anti-HER2-behandling kan också vara ett alternativ hos sköra äldre patienter, endokrin behandling i stället för cytostatika som backbone-terapi tillsammans med anti-HER2-behandling kan prioriteras hos skörare patienter med ER-positiv/HER2-positiv bröstcancer.
- Vid val av cytostatikabehandling följer man samma principer som hos yngre patienter. Singelbehandling är alltid förstahandsval framför kombinationscytostatika.

Uppföljning

- Uppföljning med bilddiagnostik av bröst efter kurativ behandling hos äldre patienter följer samma principer som hos yngre patienter.

- Man kan avstå från bilddiagnostisk uppföljning av bröst om patientens hälsostatus inte tillåter någon kurativt syftande behandling vid upptäckt av lokoregionalt återfall.

18.1 Bakgrund

Hälften av alla nyinsjuknanden i bröstcancer drabbar kvinnor > 65 år. Av dessa är 38 % > 70 år vid diagnos, och 23 % 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 2021 diagnostiserades 5 809 fall av primär bröstcancer hos 4 367 kvinnor och 59 män som var 65 år eller äldre [8].

Risken för bröstcancerdöd ökar med ökande ålder, och den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra äldsta [978-980]. 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 [981-983]. Eftersom dödligheten över tid minskar mer för yngre kvinnor, blir skillnaden i överlevnad mellan yngre och äldre allt större [984].

Tumörer hos kvinnor > 65 år är något oftare ER-positiva, lågproliferativa och HER2-negativa samt har lägre grad av vaskulär invasion än tumörer hos unga och medelålders kvinnor [985-988]. Det finns däremot ingen evidens för mer gynnsam biologi med ökande ålder inom den äldre åldersgruppen. Tillgänglig evidens visar att andelen grad III, HER2-positiva och/eller ER-negativa tumörer är konstant inom den äldre åldersgruppen. I en fransk studie sågs 30 % av tumörerna hos kvinnor > 70 år vara grad III, 15 % ER-negativa, 7 % HER2-positiva och 20 % högproliferativa (Ki67 > 25 %) [989]. Svenska ännu opublicerade data (Chiorescu et al.) visar 24 % grad III-tumörer hos kvinnor 70–74 år, ökande till en konstant nivå om 30 % efter avslutad screening, samt 10–15 % ER-negativitet, 20–25 % PR-negativitet och 10–13 % HER2-positivitet konstant i alla åldersgrupper över 60 år. Subtypsfördelningen baserad på rutinpatologi (IHC/ ISH) ses konstant i samtliga åldersgrupper över screeningålder med 50 % Luminal A (60 % i åldrarna 60–74), 25 % Luminal B, 10–15 % HER2-positivitet och 10–15 % TNBC. Subtypsfördelning hos patienter > 70 år baserat på analys med Prosigna [990] visar mer aggressiva subtyper hos 52 % av patienterna > 70 år (luminal B 32 %, HER2-amplifierad 11 % och basal-like 9 % vs luminal A 39 %). Den metastatiska potentialen hos äldre kvinnors bröstcancrar förefaller heller inte vara lägre än för yngre kvinnor [991].

En viktig förklaring till den lägre överlevnaden för äldre är att de äldre kvinnornas tumörer diagnostiseras i senare stadier än hos yngre kvinnor [987,

992-994], och att de får en mindre intensiv behandling under hela vårdkedjan, från diagnos till behandling av metastaserande sjukdom [987, 992, 994-1007].

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 [1008-1010]. Med stigande ålder inkluderas allt färre; av cancerpatienter ≥ 75 år inkluderas 0,5 % i studier [1011]. De som inkluderas är som regel utvalda, med lägre samsjuklighet, högre socioekonomiskt status och med mindre avancerad sjukdom [1012].

Antalet samsjukliga åkommor, t.ex. hjärtsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, diabetes, hypertoni eller ledbesvär 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 [993, 1013]. Svenska äldre kvinnor med bröstcancerdiagnos vid 80–84 år resp. 85–89 år har enligt opublicerade svenska data (Chiorescu et al., opublicerade data) Charlson Comorbidity Index (CCI) 0 i 59 % resp. 53 %. Samsjuklighet har i studier inte visat sig påverka valet av behandling [993] eller endast marginellt påverka valet av behandling [987, 995, 1014]. 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. Risken för bröstcancerdöd i relation till andra åkommor varierar dock med subtyp. För kvinnor med diagnos av trippelnegativ bröstcancer före 80 års ålder överstiger risken för bröstcancerdöd vid 5 år alla andra orsaker till död. Vid HER2-positiv bröstcancer är risken för bröstcancerdöd vid 5 år högre än risken för död i annan åkomma för alla kvinnor med diagnos upp till 85 års ålder (Chiorescu et al., opublicerade data).

Med ökande ålder minskar den kvarvarande förväntade livslängden. Den individuella variationen är stor inom varje åldersgrupp, men variationen minskar också med ökande ålder. Enligt SCB är den förväntade kvarvarande

livslängden för svenska kvinnor 2023 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 [1015].

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 [1016]. Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av samsjuklighet.

Som en del av utredning inför behandlingsval hos äldre patienter bör alla patienter 70 år eller äldre genomgå en geriatrisk bedömning för att identifiera skörare äldre patienter [1017]. Skörhet definieras som ett tillstånd där kroppen med ökande ålder har minskad reservkapacitet på grund av nedsatt funktion i flera organsystem och därmed en minskad motståndskraft mot olika påfrestningar. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) är ”golden standard” för att identifiera av patienter med skörhet [1018, 1019]. CGA används för att utvärdera fysisk hälsa (samsjuklighet, medicinering, näringsstatus), funktionellt status, kognitiv och emotionell hälsa liksom socioekonomiska faktorer (levnadssituation, ekonomiska resurser) [1018, 1019]. CGA har visat sig kunna minska behandlingsrelaterad toxicitet, behov av dosjusteringar och förbättra livskvalitet i randomiserade studier [1020]. I praktiken är dock CGA för resurs- och tidskrävande för att implementeras brett. Med screeningverktyget G8 kan de äldre patienter som skulle kunna dra nytta av en omfattande geriatrisk bedömning identifieras [1021]. Användning av screeningsverktyget G8 rekommenderas för alla patienter ≥ 70 år med cancer som är aktuella för kurativ eller palliativ bröstcancerbehandling. En score på ≤ 14 indikerar en skörare patient, och då rekommenderas vidare remiss till geriatriker för CGA.

18.2 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.

18.3 Molekylärgenetisk testning

Kvinnor över 65 år som diagnostiseras med bröstcancer har mutation i bröstcancerassocierad gen i 4–6 % [1022-1024]. Andelen *BRCA1*- och *BRCA2*-bärare minskar med ökande ålder, medan risken för patogen genmutation i ATM, CHEK2 och *PALB2* är konstant [103], även om betydelsen för den enskilda kvinnan minskar med ökande ålder. Testning bör utföras i enlighet med ordinarie kriterier för en adekvat släktutredning (hänvisning till ärftlighetskapitel).

18.4 Primär endokrin behandling

Primär endokrin behandling rekommenderas till kvinnor med icke-operabla eller lokalt avancerade hormonreceptorpositiva tumörer inför kirurgi, och utan efterföljande kirurgi endast till kvinnor med kort kvarvarande förväntad överlevnad (A) [1017].

Med primär endokrin behandling kan en lokalt avancerad tumör krympas och bli tillgänglig för bröstbevarande kirurgi i upp till 69 % [1025]. Vid primär endokrin behandling rekommenderas i första hand behandling med aromatashämmare som har bättre effekt än tamoxifen [1026, 1027]. Andelen som kan konverteras ökar med behandlingslängd, och behandling fram till maximal respons (i median 7,5 månad [1025] eller max 12 månader rekommenderas [1027, 1028].

Hos kvinnor med mer än 5 års kvarvarande förväntad överlevnad ger primär endokrin behandling utan efterföljande kirurgi en sämre lokal kontroll och överlevnad än primär kirurgi [265, 1029-1031]. Hormonell resistens utvecklas över tid och vid aromatashämmarbehandling är mediantiden till progression cirka 5 år [1026, 1032]. Då blir kirurgi ändå aktuell, men nu i högre ålder och i mer avancerat sjukdomsstadium. För kvinnor med kortare överlevnad än 5 år ger primär kirurgi med postoperativ endokrin behandling ingen signifikant överlevnadsvinst, och ej heller en lägre återfallsrisk jämfört med primär endokrin behandling utan efterföljande kirurgi [1033].

18.5 Preoperativ cytostatikabehandling

Patienter utan samsjuklighet som bedöms biologiskt yngre än kronologisk ålder och saknar skörhet enligt G8 kan erbjudas preoperativ cytostatikabehandling (med anti-HER2-behandling vid HER2-positiv sjukdom eller immunbehandling vid trippelnegativ sjukdom) enligt samma indikationer som hos yngre patienter (hänvisning till preoperativ kapitel). Även postneoadjuvant

behandling vid icke-pCR för HER2-positiv eller trippelnegativ bröstcancer bör övervägas enligt samma principer som hos yngre patienter.

Vid preoperativ behandling hos äldre patienter rekommenderas försiktighet med följande eskaleringsstrategier:

- Karboplatin-tillägg vid trippelnegativ bröstcancer bör undvikas.
- Dostät cytostatikabehandling som EC varannan vecka ska undvikas.
- Pertuzumab-tillägg kan övervägas om patienten är i gott skick och tumören bedöms som högrisk.

18.6 Kirurgi

Primärkirurgi i enlighet med rekommendationerna i kirurgkapitlet är förstahandsvalet för majoriteten av äldre bröstcancerpatienter. 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 [1034, 1035].

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.

Hos kvinnor > 70 år, precis som hos yngre kvinnor, är mastektomi associerad med fler komplikationer och en försämrad kroppsuppfattning jämfört med bröstbevarande kirurgi [1036-1038]. Kosmetik kan vara av mindre betydelse med ökande ålder, men en majoritet av de äldre föredrar bröstbevarande kirurgi trots behovet av postoperativ strålbehandling [1039, 1040]. Bevarad kroppsuppfattning har visat sig ha stor betydelse för livskvalitet och psykisk hälsa i alla åldrar, liksom patientens eget inflytande i beslutsprocessen [1037, 1041]. Ett bröstbevarande ingrepp bör således vara standard också för äldre kvinnor när tumörstadium tillåter detta. Vid samsjuklighet som förhindrar strålbehandling 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.

Vid kliniskt nodnegativ sjukdom har kvinnor ≥ 70 års ålder lymfkörtelmetastaser i 14–16 % [1042, 1043]. Hos äldre i screeningålder (före 75 års ålder) har 30 % lymfkörtelmetastaser vid kirurgi (varav 10 % fler än 3 positiva körtlar), en andel som ökar med ökande ålder. Av patienterna 75–79 år

vid diagnos har 40 % lymfkörtelmetastaser (15 % fler än 3 positiva körtlar) och efter 80 års ålder är andelen 50 % (20 % med fler än 3 positiva körtlar) (Chiorescu et al, opublicerade data). En god lokal kontroll i axillen är extra viktigt om de postoperativa onkologiska behandlingsalternativen är få. Vid kliniskt nodpositiv sjukdom eller positiv portvaktskörtel bör utrymning göras på samma indikationer som vanligt (se Kirurgkapitlet). Vid färre än 3 positiva körtlar, dvs. vid begränsad sjukdom i axillen, kan man avstå axillutrymning under förutsättning att adekvat systembehandling kan ges.

Hos kvinnor utan grav samsjuklighet och en förväntad kvarvarande ålder > 2 år bör portvaktskörtelbiopsi utföras på samma indikationer som för medelålders kvinnor [1017, 1042, 1044].

Det har diskuterats om man i subgrupper av äldre med kliniskt nodnegativ sjukdom kan avstå portvaktskörtelingrepp [1045-1048], eftersom 50–70 % av de äldre är nodnegativa. Portvaktskörtelbiopsi är också förenad med viss armsjuklighet [1049] och den förväntade överlevanden påverkas av den ökade samsjukligheten som ses med ökande ålder. Den amerikanska Society of Surgical Oncology's The Choosing Wisely Guidelines avråder från rutinmässig portvaktskörtelbiopsi för kvinnor 70 år och äldre vid tidig luminal HER2-negativ bröstcancer [1050], en omdiskuterad rekommendation pga. risken för undervärdering av axillstatus och utebliven behandling. Populationsbaserade data har visat att utebliven portvaktskörtelbiopsi påverkar överlevnaden negativt också i denna lågriskriskgrupp [1042, 1051], medan andra studier inte har visat påverkan på överlevnaden trots mindre intensiv systembehandling och strålbehandling i gruppen utan portvaktskörtelbiopsi [1052].

18.7 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 [201]. Vid en uppdaterad analys av EBCTCG:s översikt av postoperativ strålbehandling 2011 presenterades också data stratifierat på ålder [302]. 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 vetenskaplig översikt [1053].

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	27 vs 15	41 vs 23	59 vs 21
	No tamoxifen			
	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	39 vs 24	57 vs 34	75 vs 32
	No tamoxifen			
	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 [377, 1054], och därmed minskar också den absoluta vinsten av strålbehandlingen [301]. Eftersom även postoperativ medicinsk tilläggsbehandling sänker risken för lokala återfall har flera randomiserade studier genomförts där man i olika definierade lågriskgrupper avstått från strålbehandling [1048, 1055-1058]. 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 [1048]. 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) till endokrin behandling enbart eller till strålbehandling + endokrin behandling. Vid 10-årsuppföljning sågs lokalt återfall i bröstet hos 9,5 % respektive 0,9 %, men ingen skillnad i risk för fjärrmetastaser (3,0 % vs 1,6 %) eller avseende 10-års totalöverlevnad (80,8 % vs 80,7 %) [627]. I den prospektiva kohortstudien LUMINA såg man vid 5 års uppföljning av lokala återfall hos 2,3 % av 500 patienter > 55 år med lågrisk T1 hormonreceptorpositiv bröstcancer [631]. 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 % [630]. Det finns således evidens som stödjer att man kan överväga att avstå från strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi hos utvalda äldre patienter med små, hormonreceptorpositiva lågrisktumörer med förutsättning att patienter får adjuvant antihormonell terapi.

Vid ER-negativ eller HER2-positiv bröstcancer, där risken för lokala återfall är högre och återfallen uppträder tidigare, är mervärdet av strålbehandling större och tydligt även vid en mer begränsad förväntad överlevnad [1059, 1060].

Den absoluta vinsten av strålbehandling på lokoregionala återfall efter mastektomi är oberoende av ålder [301], och för kvinnor ≥ 70 år med högrisksjukdom ses även en förbättrad överlevnad [1061].

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 [686, 1062, 1063]. Med moderna strålbehandlingstekniker ses låga stråldoser mot hjärtat, vilka dock mot hjärtats främre del inklusive LAD kan vara kliniskt signifikanta [622, 1064].

18.8 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 [201]. 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 [1065, 1066]. 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 [1067-1069], vilket signifikant påverkar överlevnaden [1070]. Med ökande grad av samsjuklighet minskar också compliance [1071].

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 % [778].

18.9 Postoperativ cytostatikabehandling

Äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet tolererar i regel postoperativ cytostatikabehandling lika bra som yngre [1072-1074]. 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 [695, 1075]. Den relativa vinsten med avseende på överlevnad ses oberoende av hormonreceptorstatus och lymfkörtelstatus [695]. Risken för allvarliga biverkningar av cytostatikabehandling på bland annat hjärta och benmärg ökar dock med stigande ålder och måste vägas mot den individuella risken för återfall [1074-1077]. För friska kvinnor med hormonreceptornegativ eller hormonreceptorpositiv lymfkörtelpositiv bröstcancer ger cytostatikabehandling ungefär samma reduktion av återfallsrisken som för yngre kvinnor [695, 998, 1078-1080]. Den absoluta vinsten av cytostatikabehandling för äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv lymfkörtelnegativ sjukdom är begränsad [695, 1081, 1082]. Det finns begränsad evidens kring nytta av genexpressionsanalys såsom Oncotype Dx eller PAM50 hos äldre patienter. I TAILORx och RxPONDER (OncotypeDx) var endast 4 % resp. 12 % av de inkluderade patienterna > 70 år [1083]. I en systematisk översikt inkluderande drygt 445 000 patienter med ER-positiv/HER2-negativ sjukdom vilka analyserats med GEPs (OncotypeDx och Mammaprint) kunde man se att GEP verkar underlätta behandlingsbeslut kring cytostatika, men dess prognostiska och prediktiva roll kunde inte visas [1083]. I ASTER 70s studien randomiserades äldre patienter med hormonreceptorpositiv högriskbröstcancer till cytostatika eller ej baserat på en specifik genexpressionssignatur (genomic grade index) [1084]. Här sågs inte heller någon statistiskt signifikant överlevnadsvinst med cytostatikatillägget.
Som vägledning inför val av cytostatikabehandling hos äldre patienter kan man överväga en genexpressionsanalys som en del av risk-nytta värdering.

De verktyg, exempelvis PREDICT som kan användas för att prediktera nytta av cytostatikabehandling [1085] förefaller inte vara så pålitliga när det gäller äldre patienter [1086]. Age Gap saknar prospektiv validering [1087]. Ett tredje verktyg, PORTRET, utvecklat för äldre bröstcancerpatienter inkluderar samsjuklighet som en del av verktyget. Även här saknas prospektiv validering [1088].

Två verktyg (CARG-BC respektive CRASH) för att prediktera cytostatikainducerad grad 3–5 toxicitet hos äldre bröstcancerpatienter har utvecklats och validerats [1089, 1090]. Dessa verktyg kan användas som en del i behandlingsbeslutet.

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 [1074]. 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. Liknande negativa resultat för kapecitabin som postoperativ singelbehandling kunde man se i ICE-studien, där äldre patienter som inte bedömdes vara i skick för standardcytostatikabehandling randomiserades till kapecitabin eller ingen cytostatikabehandling utan att kunna bevisa någon skillnad avseende återfallsrisk [1091]. Även veckovis docetaxel som ett förenklat behandlingsalternativ visade sig vara sämre jämfört med klassisk CMF avseende toxicitet och livskvalitet utan att förbättra prognosen i en randomiserad studie inkluderande 601 patienter 65–79 år [1092]. Att till äldre erbjuda alltför enkla regimer och dosreduktioner påverkar resultaten negativt.

Kombinationscytostatika innebär således bättre resultat också hos de äldre, men typen av kombination 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 [1093].

Utifrån extrapolering av evidens från yngre patienter och med tanke på toxicitetsrisk utifrån ålder kan följande principer kring val av cytostatikabehandling hos äldre patienter tas i beaktande:

- Sekventiell behandling med taxaner och antracykliner är mindre studerad hos äldre patienter. Generellt är denna behandlingsstrategi mer effektiv än taxaninnehållande behandling utan antracykliner även i små grupper av äldre patienter [697]. Behandlingen kan övervägas för patienter med mycket bra allmäntillstånd och högrisktumörer (t.ex. lymfkörtelmetastaser, trippelnegativ sjukdom).
- Docetaxel-cyklofosfamid i första hand eller EC i andra hand [1094] kan övervägas hos äldre patienter som inte bedöms lämpliga för sekventiell behandling. Vid val av docetaxel-cyklofosfamid anses 4 kurer vara standard hos äldre patienter medan 6 kurer kan övervägas vid högrisksjukdom (trippelnegativ sjukdom, lymfkörtelmetastaser).

- Dostät behandling bör undvikas med tanke på ökad risk för toxicitet och begränsad evidens hos äldre patienter.
- Veckovis paklitaxel i 3 månader kan vara ett alternativ om alla andra alternativ bedöms som olämpliga men stark indikation för postoperativ cytostatikabehandling finns [1017].

18.10 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 [1095]. I de randomiserade studierna av postoperativ behandling med trastuzumab som tillägg till cytostatikabehandling [794, 1096-1103] 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 av randomiserade och retrospektiva studier rörande äldre kvinnor förefaller dock effekten av behandling vara densamma [1104, 1105]. Därför rekommenderas äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet behandling på samma indikationer som yngre kvinnor.

Risken för hjärttoxicitet vid trastuzumabbehandling är högre med ökande ålder [1106-1108], 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 % [1109, 1110].

För äldre patienter utan samsjuklighet som bedöms biologiskt yngre än kronologiska åldern och ”fit” enligt G8 rekommenderas standardregim med taxaner och antracykliner sekventiellt där trastuzumab-tillägg ges i samband med taxanerna och därefter som singelbehandling. Kombinationen paklitaxel och trastuzumab är mindre toxisk än andra cytostatikabehandlingar och trastuzumabregimer, och är studerad för äldre kvinnor med mindre tumörer [1111]. För äldre kvinnor med HER2-positiv högrisksjukdom är andra icke-antracyklinbaserade regimer att rekommendera, som docetaxel – cyklofosfamid x 4 i kombination med trastuzumab [1112]. Trastuzumab-behandling som singelbehandling (eller i kombination med endokrin behandling) rekommenderas generellt inte med tanke på resultat från RESPECT-studien (275 äldre bröstcancerpatienter inkluderade) som inte kunde bevisa att trastuzumab som singelbehandling var lika bra som standardbehandling med cytostatika plus trastuzumab [802].

18.11 Onkologisk behandling vid metastaserad sjukdom

Principer för onkologisk behandling vid metastaserad sjukdom hos äldre patienter med bröstcancer följer samma principer som hos yngre patienter. Utifrån en ökad biverkningsrisk hos äldre patienter med vissa läkemedel bör man ta hänsyn till följande aspekter:

18.11.1 Vid hormonreceptorpositiv/HER2-negativ metastaserad bröstcancer

En ökad risk för biverkningar, behov av dosjusteringar och behandlingsavbrott vid behandling med CDK 4/6-hämmare har noterats hos äldre patienter [1113]. Samtidigt är behandlingseffekten av CDK 4/6-hämmare densamma oavsett ålder [1114]. En kombination av CDK 4/6-hämmare och endokrin behandling är således förstahandsval vid ER-positiv metastaserad bröstcancer hos äldre patienter som bedöms vara i skick för kombinationen. Endast endokrin behandling kan vara ett alternativ hos äldre patienter med tveksam tolerans för CDK 4/6-hämmare. Beträffande kombination endokrin behandling och målsökande behandling, i form av alpelisib och everolimus, rekommenderas försiktighet med tanke på ökad risk för toxicitet hos äldre [1115].

Vid val av cytostatikabehandling följs samma principer som hos yngre patienter. Singelbehandling är för äldre patienter alltid förstahandsval framför kombinationscytostatika med tanke på ökad risk för biverkningar och avsaknad av överlevnadsvinst med kombinationsbehandling. Det finns vissa cytostatika som har bättre evidens för användning hos äldre än andra. Kapecitabin och liposomalt doxorubicin visade sig i en randomiserad studie inkluderande patienter ≥ 65 år vara lika effektiva och väl tolerabla [1116]. Eribulin förfaller inte påverka livskvaliteten hos äldre patienter negativt [1117].

18.11.2 Vid HER2-positiv bröstcancer

Vid HER2-positiv bröstcancer följer man samma principer som hos yngre patienter med vissa anpassningar utifrån patienternas hälsostatus. Vinorelbin i stället för taxaner är förstahandsval för sköra patienter. Om inte heller vinorelbin anses lämpligt kan man överväga metronomisk cyklofosfamid (50 mg per dag) tillsammans med anti-HER2-medicinering, vilket visat sig vara mer effektivt än enbart anti-HER2 [1118]. Endokrin behandling i stället för cytostatika som backbone-terapi tillsammans med anti-HER2-behandling kan prioriteras hos skörare patienter med hormonreceptorpositiv HER2-positiv bröstcancer.

18.11.3 Vid trippelnegativ bröstcancer

Vid trippelnegativ bröstcancer följer man samma principer som hos yngre patienter inklusive behandling med checkpointhämmare för patienter som bedöms kunna tåla behandling samt behandling med sacituzumabgovitekan vid senare behandlingslinjer.

18.12 Uppföljning efter behandling

Precis som hos yngre kvinnor bör uppföljningens täthet 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 vid 74 års ålder måste därefter lokala lösningar sökas.

Med tanke på avsaknad av evidens kring uppföljningsstrategier hos äldre patienter med bröstcancer har en expertgrupp publicerat några riktlinjer som föreslår att beslut kring uppföljning bör baseras på återfallsrisk utifrån tumörens egenskaper samt patientens förväntade livslängd [1119].
Att bedöma förväntad livslängd är dock inte enkelt, och dessa riktlinjer är svårt att implementera i en svensk kontext. Som en generell princip kan man tänka sig att avstå från bilddiagnostisk uppföljning av bröst om patientens hälsostatus inte tillåter någon kurativt syftande behandling vid tidig upptäckt av ett lokoregionalt återfall.

KAPITEL 19

Behandling av metastaserad sjukdom

19.1 Bakgrund

Cirka 1 500 patienter diagnostiseras med metastaserad bröstcancer (MBC) i år i Sverige. Vid diagnos av MBC betraktas sjukdomen som icke-botbar eller s.k. kronisk. Målet med onkologisk behandling vid MBC är att förlänga överlevnaden och samtidigt ge en god livskvalitet eller till och med att förbättra livskvaliteten om möjligt.

Det finns olika behandlingsmöjligheter som har lett till en förbättrad överlevnad för patienter över tid [1120], vilket man har noterat i Sverige också [1121]. Tack vare nya behandlingsmöjligheter estimerar man att det finns cirka 6 000–7 000 patienter med MBC vid liv i Sverige [1122]. Det är viktigt att poängtera att inklusion av patienter med metastaserad sjukdom i kliniska studier är avgörande så att patienter kan få nytta av nya behandlingsmöjligheter samtidigt som att man får bättre evidens kring nya behandlingen.

Kapitlet täcker alla behandlingsaspekter som berör behandling av MBC uppdelade i tre subtyper: hormonreceptor-positiv/HER2-negativ (0 eller 1+ enligt IHC eller 2+ samt amplifiering enligt ISH), HER2-positiv (2+ enligt IHC och samtidigt amplifiering enligt ISH eller 3+ enligt IHC) och trippelnegativ bröstcancer. Behandling av patienter med HER2-låg (1+ enligt IHC eller 2+ och samtidigt icke amplifiering enligt ISH) sjukdom diskuteras som en del av hormonreceptor-positiv/HER2-negativ samt trippelnegativ bröstcancer, eftersom HER2-låg sjukdomen inte utgör en klinisk eller biologisk distinkt subtyp utan snarare är en grupp som utmärker sig av en prediktiv biomarkör (HER2-låg) för specifika onkologiska behandlingar [1123].
Två speciella kliniska situationer, hjärnmetastaserad bröstcancer samt oligometastatisk sjukdom, diskuteras separat i kapitlet.

19.2 Utredning och utvärdering av behandlingseffekt

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) tas på samtliga patienter vid initiala utredningen.
- Tumörmarkör CA 15–3 kan användas som hjälp vid utvärdering av behandlingseffekt vid MBC speciellt om det inte går att utvärdera sjukdomen bildmässigt.

Bilddiagnostik

- I bilddiagnostiken utgör DT torax-buk förstahandsvalet. Skelettskintigrafi med SPECT eller SPECT/DT kan göras som screeningundersökning för att upptäcka skelettmetastaser.
- DT eller MRT av hjärnan utförs vid misstanke om hjärnmetastas, speciellt hög är risken för patienter med TNBC och HER2-positiv sjukdom och nyupptäckt metastasering.
- FDG PET-DT rekommenderas inte rutinmässigt för stadieindelning av bröstcancer utan bör användas när andra bilddiagnostiska metoder ger motsägelsefulla eller tveksamma resultat. Ett undantag är vid inflammatorisk bröstcancer där FDG PET-DT är förstahandsval för staging av patienter men även DT torax-buk-bäcken kan göras om det inte finns tillgång till FDG PET-DT.

Biopsi

- Biopsi bör i princip alltid genomföras vid klinisk eller radiologisk misstanke om 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 kan visa förändrat uttryck mellan primärtumör och metastas.
- Förnyad metastasbiopsi kan övervägas även vid konstaterad MBC vid atypisk behandlingsrespons på onkologisk behandling (t.ex. vid uttalad progress av en metastaslesion med regress i övriga lokalisationer eller snabb progress av en tidigare stillsam sjukdom).

Utvärdering av behandlingseffekt

- Behandlingseffekten ska regelbundet utvärderas utifrån tre aspekter: klinik (t.ex. smärta, andra symtom), blodprover (t.ex. leverstatus, CA-15-3) samt bilddiagnostik.

Förutom anamnes och klinisk undersökning bör alla patienter med MBC 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, gGT och bilirubin).

Tumörmarkören CA 15–3 kan vara av värde för att bättre kunna utvärdera behandlingseffekten speciellt vid bildmässigt icke mätbar sjukdom, till exempel malign pleuraeffusion eller sklerotisk skelettmetastasering. Man bör vara försiktig med tolkning av ett stigande CA15–3 i avsaknad av kliniska eller bilddiagnostiska tecken till progress, och en ändring i behandlingsplan endast på grund av stigande CA15-3 bör undvikas [1124]. Det finns inte tillräckligt med evidens som har bevisat klinisk nytta av andra biomarkörer i blodet (cirkulerande tumörceller [1125], ctDNA [1126]) som en del av utvärdering vid MBC.

Bilddiagnostiken bör i första hand omfatta DT-buk vilket även ger möjlighet att bedöma centrala delar av skelettet. Skelettskintigrafi har ett värde för att identifiera skelettmetastaser och ska helst utföras med SPECT-teknik som gör att isotopupptaget kan visualiseras i 3D. SPECT- eller SPECT/DT-undersökning med fynd som vid multipel skelettmetastasering anses diagnostiskt, medan enstaka eller oklara upptag som kan orsakas av metastaser bör vidare utredas med MRT. FDG PET-DT eller MRT har visat sig ha högre exakthet för att identifiera skelettmetastaser jämfört med skelettskintigrafi [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 tidigt i förloppet av MBC, och man bör vara extra uppmärksam på symtom som skulle tyda på CNS-metastasering hos patienter med dessa subtyper.

FDG PET-DT rekommenderas inte rutinmässigt vid stadieindelning av bröstcancer utan bör användas när andra bilddiagnostiska metoder ger motsägelsefulla eller tveksamma resultat. Ett undantag är hos patienter med inflammatorisk bröstcancer (eventuellt vid lokalt avancerad bröstcancer också) där FDG PET-DT har visat kunna identifiera flera patienter med MBC jämfört med konventionell DT (23 % vs 11 %) i en randomiserad studie som inkluderade 369 patienter med bröstcancer [1128]. FDG PET-DT är också

motiverat när man önskar säkerställa att det enbart rör sig om ett lokoregionalt återfall eller en isolerad fjärrmetastas inför försök till en lokalt radikal behandling [1124].

Biopsi av metastaser bör utföras rutinmässigt för att verifiera MBC och för att utesluta annan malignitet eller benign sjukdom [1129]. Analysen av markörer ska utföras på vävnadsmaterialet eftersom förändrad ER-/PR-status jämfört med primärtumören förekommer i upp till en tredjedel av fallen samt upp till 20 % för HER2, vilket leder till förändrad handläggning av var 6:e till 7:e patient [1130]. Det är 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.

19.3 Behandlingsprinciper vid hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC

Sammanfattning

- Kombinationen icke-steroidal AI och CDK 4/6-hämmare (abemaciklib, palbociklib, ribociklib) ger statistiskt signifikant längre progressionsfri (ribociclib, abemaciklib, palbociclib) och total överlevnad (ribociclib) än AI enbart (++++).
- Kombinationen fulvestrant och CDK 4/6 (abemaciklib, palbociklib, ribociklib) ger statistiskt signifikant längre progressionsfri överlevnad och total överlevnadsvinst (ribociclib, abemaciklib) än fulvestrant (++++).
- Vilken sekvens man ger CDK 4/6-hämmare (första linjen med CDK 4/6-hämmare + AI => fulvestrant vid progress eller första linjen med AI => CDK 4/6-hämmare + fulvestrant) verkar inte påverka progressionsfri överlevnad efter 2 linjer och total överlevnad i en randomiserad studie (+++).
- För premenopausala kvinnor med återfall i hormonreceptorpositiv bröstcancer är AI/TAM + GnRH-analogt förstahandsalternativ (+++). Tillägg av CDK 4/6-hämmare med ribociclib ger en signifikant förbättrad överlevnad i en randomiserad studie dedikerad till premenopausala kvinnor (+++). Premenopausala kvinnor ingick i övriga pivotala studier med CDK 4/6-hämmare med liknande resultat som vid postmenopausala kvinnor (++++).
- CDK 4/6-hämmare plus AI leder till längre progressionsfri överlevnad jämfört med cytostatikabehandling som första linjens behandling hos

patienter med stor tumörbörda, visceral sjukdom inklusive patienter med visceral kris (+++).

- För patienter som har nytta av endokrin behandling kan flera linjers behandling prövas med följande alternativ: TAM, AI (anastrozol, letrozol och exemestan), fulvestrant och gestagener (megestrolacetat) (+++ till ++++).
- Hos patienter med avancerad ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer, PIK3CA-mutation och progression på tidigare behandling med aromatashämmare, ger tillägget av PI3K-hämmaren alpelisib till fulvestrant en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad i jämförelse med enbart fulvestrant (+++).
- Postmenopausala kvinnor som har progredierat efter icke-steroidal AI ger behandling med examestan i kombination med everolimus en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad men inte total överlevnad (+++). Även everolimus i kombination med TAM (++) eller fulvestrant (++) har visat sig vara effektiv i mindre randomiserade studier.
- 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 (ESMO-MCBS: 4; ++++). Endast talazoparib är subventionerad för denna indikation i Sverige.
- Trastuzumab deruxtekan leder till en förbättrad progressionsfri och total överlevnad jämfört med cytostatika (kapecitabine, eribulin, gemcitabin, paklitaxel eller nab-paklitaxel) hos patienter med HER2-låg MBC som har progredierat på minst 1 linje cytostatikabehandling eller inom 6 månader från avslutad adjuvant cytostatika (ESMO-MCBS: 4; +++).
- Sacituzumabgovitekan leder till en förbättrad progressionsfri och total överlevnad jämfört med cytostatikabehandling (eribulin, kapecitabin, vinorelbin eller gemcitabin) hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC som har fått hormonbaserad behandling och minst två ytterligare systemiska behandlingar för avancerad sjukdom (ESMO-MCBS:4; +++).
- Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader; SERD) leder till en förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med annan endokrin behandling hos postmenopausala kvinnor med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC och aktiverad ESR1-mutation som har progredierat efter minst en linje endokrin behandling i kombination med CDK 4/6-hämmare (ESMO-MCBS: 3; +++). Medicinen är godkänd av EMA men tillhandahålls i nuläget inte i Sverige.

- Capivasertib (AKT-hämmare) i kombination med fulvestrant leder till en förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med enbart fulvestrant hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC och minst en aktiverad mutation i PI3K/AKT-signalväg (*PIK3CA*, *AKT* eller *PTEN*) som har progredierat efter minst en linje endokrin behandling med eller utan CDK 4/6-hämmare. Medicinen är godkänd av EMA men subventioneras inte i Sverige.
- Datopotamab deruxtecan leder till en förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med cytostatikabehandling (eribulin, vinorelbin, kapecitabin, eller gemcitabin) hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC som har fått hormonbaserad behandling och minst en systemisk behandling med cytostatika för avancerad sjukdom. Medicinen är inte godkänd av EMA än.

Första linjens behandling

- Förstahandsval är CDK 4/6-hämmare (ribociclib (ESMO-MCBS: 4) i första hand, abemaciklib (ESMO-MCBS: 3) eller palbocliclib (ESMO-MCBS: 3) i andra hand, plus aromatashämmare alt fulvestrant (om återfall inom 12 månader från avslutad adjuvant endokrin behandling med aromatashämmare) för patienter som bedöms kunna tåla kombinationen. Hos premenopausala kvinnor ger man samma behandling med tillägg av GnRH-analog (ESMO-MCBS för ribociclib: 5; ESMO-MCBS för abemaciklib: 3; ESMO-MCBS för palbociclib: 3).
- Endast aromatashämmare är ett rimligt alternativ som första linjens behandling i utvalda patientfall, såsom patienter med liten tumörbörda, lång sjukdomfri intervall (> 60 mån) efter tidigare adjuvant hormonbehandling och för patienter som bedöms tveksamma till att tåla CDK 4/6-hämmare. Om återfall inom 12 månader från avslutad adjuvant hormonbehandling med aromatashämmare är även fulvestrant som singelbehandling ett alternativ för patienter som inte är kandidater för CDK 4/6-hämmare.
- CDK4/6-hämmare plus endokrin behandling är förstahandsval jämfört med cytostatika även vid visceral kris om det behandlingsalternativet inte har givits tidigare och sjukdomen inte bedöms som endokrinresistent.
- Vid val av cytostatika som första linjens behandling rekommenderas singelbehandling framför kombinationsbehandling. Den senare kan vara aktuell om man vill öka chans till tumörkrympning, men den påverkar inte överlevnad.
- Hos patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer där man har valt cytostatikabehandling som första linjens behandling och uppnått en bra

behandlingseffekt men man kan inte fortsätta med behandlingen på grund av toxicitet bör man överväga underhållsbehandling med endokrin behandling.

Andra linjens behandling

- Patienter som fått AI som första linjens behandling bör få fulvestrant i kombination med CDK 4/6-hämmare (ribociclib (ESMO-MCBS: 4) eller abemaciklib (ESMO-MCBS: 4) eller palbocliclib (ESMO-MCBS: 4)). Fulvestrant i första hand alt. TAM kan också vara ett alternativ om CDK 4/6-hämmare inte anses vara lämplig.
- Hos patienter med PIK3CA-mutation och sjukdomsprogress efter endokrin behandling i singelbehandling bör man överväga fulvestrant i kombination med alpelisib (ESMO-MCBS: 2). Val av behandling mellan CDK 4/6-hämmare och alpelisib för den patientgruppen bör baseras på biverkningsprofil och förväntad tolerabilitet. Alpelisib plus fulvestrant kan övervägas hos patienter med PIK3CA-mutation och sjukdomsprogress efter kombination av CDK 4/6-hämmare och aromatashämmare, men evidens för denna behandlingssekvens är lägre än vid behandling efter endokrin behandling i singelbehandling.
- Cytostatika kan övervägas i den behandlingslinjen om det finns tecken till visceral kris och patienten har fått progress på första linjens behandling med endokrin behandling plus CDK 4/6-hämmare eller vid primär hormonresistens (återfall inom 24 månader efter start av adjuvant endokrin behandling, alt. inom 6 månader under första linjens behandling med CDK 4/6-hämmare innehållande kombination).

Tredje eller senare linjens behandling

- Endokrinbehandling som singelbehandling med ett behandlingsalternativ som inte är givet tidigare (TAM, aromatashämmare, fulvestrant, megestrolacetat) kan vara ett alternativ hos patienter som tidigare har svarat på endokrin behandling eller de som inte anses lämpliga för cytostatikabehandling.
- 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 behandling hos patienter som tidigare har svarat på endokrin behandling eller de som anses inte lämpliga för cytostatikabehandling (ESMO-MCBS: 2). Det finns visst stöd för att kombinera everolimus med TAM eller fulvestrant om någon av dessa hormonella behandlingar inte är givna tidigare.
- Talazoparib (ESMO-MCBS: 4) är förstahandsval före cytostatikabehandling hos patienter med germline *BRCA*-mutation.

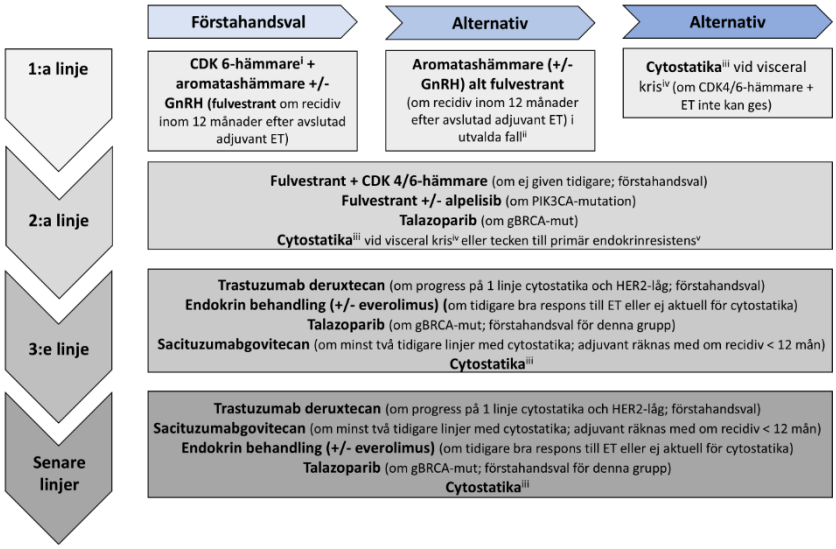
Talazoparib kan övervägas som andra linjens behandling också om sjukdomen har progredierat på adekvat första linjens hormonbehandling.

- Cytostatikabehandling är ett rimligt behandlingsalternativ i den tredje behandlingslinjen. Cytostatikabehandling bör ges med längre duration eftersom det ger en längre progressionsfri överlevnad samt total överlevnad än samma cytostatika med kortare duration. En risk-nytta värdering vid varje behandlingsutvärdering bör genomföras på alla patienter under pågående cytostatikabehandling.
- Trastuzumab deruxtecan rekommenderas hos patienter med HER2-låg bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom (ESMO-MCBS: 4). För patienter med sjukdomsrecidiv under eller inom 6 månader efter avslutad adjuvant kemoterapi rekommenderas trastuzumab deruxtecan i stället för cytostatikabehandling när indikation för cytostatika föreligger.
- Sacituzumabgovitekan rekommenderas hos patienter som har fått endokrinbaserad behandling och minst två ytterligare systemiska behandlingar för avancerad sjukdom. För patienter med sjukdomsrecidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant kemoterapi räcker det med progress under en systemisk behandling med kemoterapi vid spridd sjukdom för att kunna erbjuda sacituzumabgovitekan.
- Cytostatika med god dokumentation kring effektivitet vid MBC är antracykliner, taxaner, kapecitabin, eribulin, vinorelbin och i något mindre utsträckning gemcitabin.
- Följande allmänna principer kring val av cytostatikabehandling hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer gäller:

– Antracykliner (singelbehandling eller EC eller liposomalt doxorubicin) eller taxaner om dessa läkemedel inte har givits tidigare vid neo-/adjuvant situation är förstahandsval. Kapecitabin är ett väl beprövat behandlingsalternativ i tidiga behandlingslinjer.
– Antracykliner, taxaner eller kapecitabin kan användas i senare linjer också om de inte har använts tidigare eller om sjukdomen inte har progredierat på tidigare behandling. Eribulin har visat en förbättrad överlevnad jämfört med andra icke-taxan och icke-antracyklinbaserade cytostatika i senare behandlingslinjer. Andra alternativ är vinorelbin och gemcitabin i kombination.

- Patienter med MBC som svarat på cytostatikabehandling bör erbjudas ytterligare linjers behandling med cytostatika om deras allmäntillstånd tillåter en fortsatt behandling.
- DPD (dihydropyrimidindehydrogenas) test bör utföras på alla patienter innan start av behandling med kapecitabin.

Figur 12. Behandlingsalgoritm vid hormonreceptor-positiv/HER2-negativ metastaserad bröstcancer.



[i] Ribociclib (ESMO-MCBS: 4–5) i första hand, abemaciklib (ESMO-MCBS: 3) eller palbocliclib (ESMO-MCBS: 3) i andra hand. För 2:a linjens behandling: ribociclib (ESMO-MCBS: 4), abemaciclib (ESMO-MCBS: 4), eller palbociclib (ESMO-MCBS: 4).

[ii] Utvalda fall: liten tumörbörda, patienter som bedöms tveksamma till att tåla CDK 4/6-hämmare, patienter med långt sjukdomsfritt intervall (> 60 mån) efter tidigare adjuvant ET.

[iii] Singelbehandling i första hand: kombination vid enstaka tillfälle där tumörkrympning anses avgörande, underhållsbehandling med ET som inte har använts tidigare bör alltid övervägas efter respons till cytostatikabehandling.

[iv] CDK 4/6-hämmare plus ET rekommenderas i första hand i stället för cytostatika även vid visceral kris om det behandlingsalternativet inte har givits tidigare och sjukdomen inte bedöms som endokrinresistens.

[v] primär endokrinresistens (enligt ABC-kriterier dvs. återfall inom 24 månader efter start av adjuvant ET, alt. inom 6 månader under första linjens behandling) på adekvat kombinationsbehandling med CDK 4/6-hämmare.

Notering. Inklusion i kliniska studier bör övervägas vid samtliga linjer.

En sammanfattning av rekommendationer kring behandling vid hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC i olika behandlingslinjer presenteras i figur 12.

19.3.1 Första linjens behandling

19.3.1.1 Evidens kring CDK 4/6-hämmare

Endokrinbehandling i kombination med CDK 4/6-hämmare är förstahandsval hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer som bedöms kunna tåla den kombinationen. 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.

Tre läkemedel, nämligen palbociklib, ribociklib och abemaciklib, är godkända för den indikationen. I PALOMA-2-studien kunde man se en förbättrad

progressionsfri överlevnad med palbociklib + letrozol jämfört med enbart letrozol som första linjens behandling (HR 0,56, 95 % KI 0,46–0,69), medan ingen statistiskt signifikant skillnad avseende total överlevnad kunde ses (HR 0,96, 95 % KI 0,78–1,18) [1131, 1132]. Liknande resultat avseende progressionsfri överlevnad kunde man se i MONALEESA-2-studien där patienter randomiserades till ribocicklib + letrozol vs enbart letrozol som första linjens behandling med HR på 0,57 (95 % KI 0,46–0,70), i MONARCH-3-studien med randomisering mellan abemaciklib + icke-steroidal aromatashämmare vs enbart aromatashämmare (HR 0,53, 95 % KI 0,42–0,67) och i FLIPPER-studien med randomisering mellan palbociklib + fulvestrant vs fulvestrant (HR 0,55, 95 % KI 0,36–0,83) [1133-1135]. MONALEESA-2 kunde man också se en statistiskt signifikant förbättrad total överlevnad med kombinationsbehandling [1136] medan en numerisk med formellt inte statistiskt signifikant skillnad kunde ses i den andra interimsanalysen av MONARCH-3-studien [1137]. Ribociklib är 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 GnRH-analog med antingen TAM eller icke-steroid aromatashämmare och blev randomiserade mellan ribociklib och 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) [1138]. 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) [1139]. En ökad risk för förlängning av QTc-intervall kunde ses med kombination av ribociclib plus tamoxifen jämfört med ribociclib plus aromatashämmare.

Kombination av CDK 4/6-hämmare och endokrin behandling har också studerats som andra linjens behandling (efter progress på endast endokrin behandling) i randomiserade studier. CDK 4/6-hämmare + fulvestrant leder till statistiskt signifikant progressionsfri överlevnad med jämförbar relativriskminskning bland olika CDK 4/6-hämmare (HR 0,50, 95 % KI 0,40–0,62 för palbociklib + fulvestrant i PALOMA-3-studien; HR 0,59, 95 % KI 0,49–0,71 för ribociklib + fulvestrant i MONALEESA-3-studien; HR 0,54, 95 % KI 0,45–0,65 för abemaciklib + fulvestrant i MONARCH-2-studien) [1140-1142]. Statistiskt signifikant överlevnadsvinst med kombination kunde bekräftas i MONALEESA-3 (HR 0,73, 95 % KI 0,53-1,00 i andra linjen och HR 0,72, 95 % KI 0,57-0,92 i hela studiepopulationen) respektive MONARCH-2 (HR 0,75, 95 % KI 0,60-0,94) studier [1143, 1144] medan överlevnadsvinsten i PALOMA-3 var numeriskt men inte formellt statistiskt signifikant [1145].

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 meningsfull 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 förväntat var risken för biverkningar större med kombinationsbehandling [1146].

Det finns inga direkt jämförande studier bland de olika CDK 4/6-hämmarna. I en network-meta-analys kunde man inte se någon signifikant skillnad avseende progressionsfri överlevnad bland de olika CDK 4/6-hämmarna [1147]. En poolad analys med fokus på number-needed-to-treat (NNT) resp. number-needed-to-harm (NNH) bland olika CDK 4/6-hämmare kunde visa en liknande NNT för att förebygga en sjukdomsprogress bland olika CDK 4/6-hämmare (4,4 till 5,0) medan det fanns en skillnad avseende NNT för att förebygga ett dödsfall (cirka 10 för ribociklib och abemaciklib; 21,8 för palbociklib) [1148]. De tre CDK 4/6-hämmarna har olika biverkningsprofiler som behöver tas i beaktande vid behandlingsval. Palbociklib och ribociklib är kopplad till en ökad risk för neutropenier medan abemaciklib är kopplad till en ökad risk för diarréer. Ribociklib är också kopplad till en ökad risk för transaminasstegring och abemaciklib till kreatininstegring. Risk för någon sorts grad 3- eller 4-toxicitet såsom risk för dosminskning är liknande bland olika CDK 4/6-hämmare [1148]. Med tanke på olika biverkningsprofiler bland olika CDK 4/6-hämmare anses det vara rimlig att byta mellan CDK 4/6-hämmare om toxicitet inte tillåter fortsatt behandling hos patienter som inte har fått sjukdomsprogress. I så fall bör man välja en CDK 4/6-hämmare med annorlunda biverkningsprofil för att undvika samma toxicititet.

I SONIA-studien undersökte man om behandlingssekvens av CDK 4/6-hämmare (som första eller andra linjens behandling) kan påverka prognosen. Studien randomiserade 1 050 pre- eller postmenopausala kvinnor till antingen CDK 4/6-hämmare + icke-steroidal aromatashämmare följt av fulvestrant vid sjukdomsprogress eller icke-steroidal aromatashämmare följd av CDK 4/6-hämmare + fulvestrant vid sjukdomsprogress. Det fanns inte någon statistiskt signifikant skillnad på progressionsfri överlevnad 2 dvs tiden från randomisering till sjukdomsprogress efter två behandlingslinjer eller på total överlevnad medan användning av CDK 4/6-hämmare som andra linjens behandling ledde till färre biverkningar [1149]. Även om studien har fått en del kritik (andra linjens behandling efter progress på CDK 4/6-hämmare med enbart fulvestrant kan vara suboptimal för en del patienter, nästan 90 % av patienterna fick palbociklib som inte har visat någon överlevnadsvinst i pivotala randomiserade studier) visar studien att endast hormonbehandling kan

vara ett rimligt behandlingsalternativ för vissa patientgrupper. Vårdprogrammet anser att det finns kliniskt definierbara patientgrupper, såsom patienter med liten tumörbörda, patienter som bedöms tveksamma till att tåla CDK 4/6-hämmare samt patienter med långt sjukdomsfritt intervall (> 60 mån) efter tidigare adjuvant endokrin behandling där endokrin behandling som singelbehandling med fördel kan användas medan CDK 4/6-hämmare + fulvestrant kan användas som andra linjens behandling vid sjukdomsprogress.

Det finns än så länge data från 3 randomiserade studier som jämför kombination av CDK 4/6-hämmare med hormonbehandling och cytostatika RIGHT Choice beskrivs i avsnitt 19.3.1.3. I fas 2 av Young-PEARL-studien randomiserade man premenopausala kvinnor med MBC (50 % av patienter var behandlingsnaiva) till antingen exemestan plus GnRH-analog plus palbociclib eller kapecitabin. Efter 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) [1150]. I fas 3 av PEARL-studien randomiserade man 601 postmenopausala kvinnor med MBC (25 % hade fått minst 2 behandlingslinjer med endokrin behandling; cirka 30 % hade fått cytostatika mot MBC) till antingen exemestan eller fulvestrant plus palbociclib eller till kapecitabin [1151]. Man kunde inte se någon signifikant skillnad avseende progressionsfri överlevnad mellan armarna.
I finala analysen av PEARL-studien avseende total överlevnad kunde man inte heller se någon skillnad mellan armarna [1152]. 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 [1153].

Om val av endokrin behandling i kombination med CDK 4/6-hämmare vid första linjens behandling påverkar prognosen är testad i två randomiserade studier. I en randomiserad fas II-studie med 486 patienter jämfördes letrozol + palbociklib versus fulvestrant + palbociklib kunde inte visas någon skillnad på varken progressionsfri eller total överlevnad för någon av armarna [1154].
PADA-1 testade ett helt annat koncept med implementering av en realtidsmonitorering av ESR1-mutationsutveckling i blodet (ESR1-mutationer är en etablerad resistensmekanism mot aromatashämmare) för att välja ut patienter som skulle ha nytta av att byta backbone-endokrin behandling från aromatashämmare till fulvestrant innan sjukdomsprogress. I studien inkluderades 1 017 patienter som fick första linjens behandling med palbociklib + aromatashämmare varav 172 patienter fick en ökning av ESR1-mutationsstatus i blodet utan sjukdomsprogress och randomiserades till behandlingsbyte till fulvestrant eller fortsättning med samma aromatashämmare. En förbättrad progressionsfri överlevnad till fördel för behandlingsbyte kunde ses (median progressionsfri överlevnad: 11,9 vs 5,7

månader, HR 0,61, 95 % KI 0,43–0,86). Denna behandlingsstrategi kräver implementering av NGS-baserade metoder för blodanalyser i klinisk praxis och man skulle behöva invänta andra aspekter av resultat som total överlevnad, patienternas livskvalitet och metodens kostnadseffektivitet för att kunna få en helhetsbild innan man väljer att implementera en sådan process i klinisk praxis [1155].

Utifrån randomiserad evidens som finns är alla tre CDK 4/6-hämmare godkända av EMA och det finns beslut om generell subvention av TLV i kombination med både aromatashämmare och fulvestrant. Det europeiska godkännandet av dessa läkemedel, både i kombination med aromatashämmare och med fulvestrant, kräver tillägg av GnRH-analog om behandling ges till pre- och perimenopausala kvinnor.

19.3.1.2 Endokrin behandling som singelbehandling

Det här avsnittet är en sammanfattning av evidens kring endokrin behandling som singelbehandling vid första linjens behandling.

- Endokrin behandling som singelbehandling är minst lika effektiv som cytostatika enligt en metaanalys av 6 randomiserade studier (692 patienter) [1156], samt på så kallad real-world-data [1157, 1158] där man inte ser någon skillnad avseende progressionsfri eller total överlevnad mellan cytostatika och endokrin behandling, medan den hormonella behandlingen ger en lägre risk för toxicitet.
- Aromatashämmare är mer effektiva än TAM avseende responser och progressionsfri överlevnad hos postmenopausala kvinnor [1026] och rekommenderas som förstahandsval hos patienter som planeras för första linjens behandling med hormonbehandling i singelbehandling.
- Hos premenopausala kvinnor är GnRH-analog plus TAM mer effektiv än bara TAM, så kombinationsbehandling bör erbjudas i första hand [1159]. GnRH-analog plus aromatashämmare är ett rimligt behandlingsalternativ hos premenopausala kvinnor trots att evidens bakom den kombinationen vid MBC baseras på resultat i fas II-studier [1160-1162]. Kombination av fulvestrant och GnRH-analog kan också vara ett alternativ [1163].
- Fulvestrant i den rekommenderade dosen på 500 mg (två direkt jämförande randomiserade studier: FIRST and FALCON-studier) är minst lika bra med aromatashämmare som första linjens behandling avseende total överlevnad, men den leder till högre responser [1164, 1165].
- Kombination av fulvestrant plus aromatashämmare (två direkt jämförande randomiserade studier: S0226 och FACT-studier) som första linjens behandling leder inte till en förbättrad överlevnad jämfört med aromatashämmare som singelbehandling [1164]. Liknande resultat

noterades när kombinationen fulvestrant-anastrozol användes som andra linjens behandling jämfört med exemestan hos patienter som fick progress på första linjens behandling med icke-steroidal aromatashämmare [1166].

19.3.1.3 Behandlingsval vid visceral kris

Visceral kris definieras som kliniska och/eller laboratoriska tecken till begynnande eller konstaterad allvarlig organdysfunktion som en följd av progredierad cancersjukdom [1124]. Traditionellt har cytostatika varit förstahandsval hos patienter med metastaserad hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer med tecken till visceral kris med tanke på snabbare behandlingseffekt och högre responser som förväntas med cytostatika jämfört med hormonbehandling [1124].

I en randomiserad fas II-studie (RIGHT Choice-studien) undersöktes ribociklib plus aromatashämmare (+/- GnRH analog för premenopausala kvinnor) versus kombinationscytostatika som första linjens behandling hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer och tecken till snabb sjukdomsprogression eller icke-visceral symtomatisk sjukdom eller visceral kris. Bland 222 randomiserade patienter noterades en förbättrad progressionsfri överlevnad (HR 0,54, 95 % KI 0,36–0,79) med ribociklib plus aromatashämmare, jämförbara responser medan risk för toxicitet och behandlingsavbrott var lägre med ribociklib plus aromatashämmare [1167]. Utifrån RIGHT Choices studieresultat är CDK 4/6-hämmare plus hormonbehandling förstahandsval jämfört med cytostatika även vid visceral kris om det behandlingsalternativet inte har givits tidigare och sjukdomen inte bedöms som hormonresistent.

19.3.2 Andra linjens behandling

19.3.2.1 Endokrin behandling i kombination med målsökande behandling

Med tanke på resultat från pivotala studier om CDK 4/6-hämmare plus fulvestrant som andra linjens behandling (PALOMA-3, MONALEESA-3, MONARCH-2) samt resultat från SONIA studie är kombinationen av CDK 4/6-hämmare och fulvestrant förstahandsval hos patienter som inte har fått CDK 4/6-hämmare tidigare och bedöms kunna tåla den kombinationen.

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 [1168, 1169].

I SOLAR-1 studien inkluderades 572 patienter med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ MBC som hade fått återfall eller progression på tidigare behandling med aromatashämmare [1170]. Patienterna stratifierades beroende på PIK3CA-mutationsstatus, och det var 341 patienter med PIK3CA-mutation. Efter stratifiering randomiserade man patienter till antingen fulvestrant plus alpelisib (som hämmar specifikt isoformen α av PI3K-enzymer), 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) [1170].

Dessa resultat ledde till EMA godkännande av alpelisib i kombination med fulvestrant hos patienter med HR-positiv, PIK3CA-muterad bröstcancer efter sjukdomsprogress på endokrin behandling i singelbehandling. Man begränsar, således, användning av alpelisib till patienter som inte har tidigare fått behandling med CDK 4/6-hämmare. Den begränsningen baseras på att det endast fanns 20 patienter i SOLAR-1 studie som hade fått CDK 4/6-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 CDK 4/6-hämmare plus aromatashämmare fick behandling med fulvestrant plus alpelisib och man noterade en median PFS på 7,3 månader och 6-mån PFS rate på 50,4 % [1171]. 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 aromatashämmare.

Det finns inga data från någon direkt jämförelse mellan alpelisib och CDK 4/6-hämmare. I en indirekt jämförelse genom en network meta-analys kunde man se att CDK 4/6-hämmare verkar vara mer effektiva än PI3K/AKT/mTOR hämmare generellt som andra linjens behandling [1172].

Capivasertib är en AKT-hämmare som verkar på samma signaleringsväg som PIK3-hämmare (PI3K/AKT/mTOR signalväg). I en randomisera fas 3 studie undersökte man effekten av capivasertib som tillägg till fulvestrant jämfört med fulvestrant plus placebo hos patienter med HR-positiv bröstcancer och progress på aromatashämmare med eller utan CDK 4/6-hämmare. Totalt randomiserades 708 patienter varav 289 hade minst en aktiverad mutation i PI3K/AKT-signalväg (*PIK3CA*, *AKT* eller *PTEN*) och man noterade en statistiskt signifikant förbättrad PFS i capivasertib-armen (7,2 vs 3,6 månader; HR 0,60; 95 % KI 0,51–0,71) i hela kohorten med en numeriskt lägre HR hos patienter med aktiverad mutation på PI3K/AKT-signalväg (7,3 vs 3,1 månader; HR: 0,50; 95% KI: 0,38 - 0,81) [1173]. Resultat från fas 3 studien stödjer tidigare resultat från en randomiserad fas 2 studie där 140 patienter randomiserades till capivasertib plus fulvestrant vs placebo plus fulvestrant och man såg en statistiskt signifikant förbättrad PFS (10,3 vs 4,8 månader; HR 0,56; 95 % KI 0,38 - 0,81) [1174].

19.3.2.2 Endokrin behandling som singelbehandling

Hos patienter utan PIK3CA-mutation eller patienter som inte bedöms kunna tåla fulvestrant plus alpelisib är enbart fulvestrant ett rimligt behandlingsalternativ. Endokrin behandling som singelbehandling med ett behandlingsalternativ annat än fulvestrant som inte är givet tidigare kan också vara aktuell hos patienter som tidigare har svarat på hormonbehandling eller de som inte anses lämpliga för cytostatikabehandling eller kombinationsbehandling.

Elacestrant är en oral SERD som har undersökts som singelbehandling jämfört med annan hormonbehandling inkl. fulvestrant i en randomiserad studie som inkluderade 477 patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer som har progredierat på första linjens behandling med CDK 4/6-hämmare plus endokrin behandling [1175]. En statistiskt siginifakt förbättrad progressionsfri överlevnad med elacestrant vs annan hormonbehandling observerades i hela kohorten (HR 0,70, 95 % KI 0,55–0,88) men nyttan var mer tydlig hos patienter med ESR1-mutation (HR 0,55, 95 % KI 0,39–0,77). Elacestrant är godkänd av EMA som andra linjens behandling hos patienter med ESR1-mutation men tillhandahålls i nuläget inte i Sverige.

19.3.2.3 Cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling kan var ett behandlingsalternativ som andra linjens behandling vid tecken till visceral kris (om behandling med CDK 4/6-hämmare plus endokrin behandling har givits tidigare) eller om sjukdomen bedöms som primär hormonresistent (definierad som återfall inom 24 månader efter start av postoperativ endokrin behandling, alt. inom 6 månader under

första linjens behandling med CDK 4/6-hämmare innehållande kombination [1124]. En beskrivning av vilken typ av cytostatika kan väljas utifrån evidens finns i underrubriken om cytostatikabehandling som tredje eller senare linjens behandling.

19.3.2.4 CDK 4/6-hämmare som andra linje efter progression på CDK 4/6-hämmare i första linjen

Att fortsätta med samma eller annan CDK 4/6-hämmare och annan hormonbehandling som andra linjens behandling efter progress på CDK 4/6-hämmare plus hormonbehandling som första linje har än så länge testats i tre randomiserade fas II studier. I MAINTAIN studie såg man en modest men statistiskt signifikant PFS-vinst på 2,5 månader med ribociklib plus hormonbehandling vs endast hormonbehandling efter progress på CDK 4/6-hämmare (87 % palbociklib; 12 % ribociklib) plus annan hormonbehandling [1176]. I PACE studie randomiserades patienter till fulvestrant plus palbociklib (+/- avelumab) vs fulvestrant efter progress på CDK 4/6-hämmare (90 % palbociklib) plus aromatashämmare utan att kunna se en skillnad på progressionsfri överlevnad [1177]. I PALMIRA studie randomiserades patienter till palbociklib plus annan hormonbehandling vs hormonbehandling efter progress på palbociklib och hormonbehandling utan några tecken till klinisk nytta [1178].

Det finns således inte någon övertygande evidens om att fortsätta med CDK 4/6-hämmare som andra linje efter progress på CDK 4/6-hämmare som första linje och därför rekommenderas den behandlingsstrategin inte. PostMONARCH studie är en pågående fas III randomiserad studie som undersöker nytta av abemaciklib plus fulvestrant vs enbart fulvestrant efter progress på CDK 4/6-hämmare plus aromatashämmare och kommer att ge svar om den behandlingsstrategin är av värde [1179].

19.3.3 Tredje eller senare linjens behandling

19.3.3.1 Endokrin behandling i kombination med målsökande behandling

En möjlighet till hormon-baserad behandling som tredje linje är att kombinera endokrin behandling med everolimus som är en mTOR-hämmare. Everolimus är ett peroralt läkemedel som hämmar PI3K/AKT-signalvägen [1180]. Randomiserade studier som finns till grund för godkännande av everolimus vid MBC är dock gjorda innan CDK 4/6-hämmare- samt alpelisib-era och hur effektiv den behandlingen är nu kan man inte veta.

Den största studien som undersökte den potentiella nyttan av everolimus inkluderade 724 kvinnor med ER-positiv MBC som hade progredierat på

anastrozol eller letrozol [1131]. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 mellan exemestan + everolimus och exemestan + placebo och eman noterade en förbättrad progressionsfri överlevnad med kombinationen (HR 0,43, 95 % KI 0,35–0,54) dock utan någon överlevnadsvinst (HR 0,89, 95 % KI 0,73–1,10). 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 [1181].
Den kombinationen testades också i jämförelse med enbart everolimus eller kapecitabin i en randomiserad studie som inkluderade 309 patienter. Progressionsfri överlevnad var längre för exemestan plus 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 [1182].
Everolimus har även kombinerats med TAM i en randomiserad fas 2-studie med TAM enbart i kontrollarmen [1183]. 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) [1183]. Liknande resultat noterade man i en nyligen publicerad randomiserad studie där 131 patienter med aromatashämmare-resistent MBC fick antingen fulvestrant + everolimus eller enbart fulvestrant [1184]. 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.

Med tanke på avsankad av överlevnadvinst och ökad risk för biverkningar rekommenderas kombinationen av everolimus plus hormonbehandling om patienter har tidigare fått behandlingseffekt på hormonbehandling.

19.3.3.2 Endokrin behandling som singelbehandling

Endokrin behandling som singelbehandling med ett behandlingsalternativ som inte är givet tidigare kan vara aktuell hos patienter som tidigare har svarat på hormonbehandling eller de som inte anses lämpliga för cytostatikabehandling eller kombinationsbehandling.

19.3.3.3 PARP-hämmare vid g*BRCA*-mutation

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 [1185].

Två randomiserade studier med liknande design har undersökt eventuell nytta av PARP-hämmare hos patienter med g*BRCA*-muterad MBC. I första studien randomiserades 302 patienter (50 % hormonreceptor-positiv/HER2-negativ) 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) [166, 1186]. Andra randomiserade studien inkluderade 431 patienter med *BRCA*-mutation (cirka 56 % hormonreceptor-positiv/HER2-negativ) 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 totala överlevnaden [1187, 1188]. Båda studierna visade en förbättrad livskvalitet hos patienter som fick PARP-hämmare jämfört med cytostatikabehandling [1189, 1190].

PARP-hämmare är förstahandsval jämfört med cytostatika i den här behandlingslinjen med tanke på effektivitet och biverkningsprofil. Man kan överväga PARP-hämmare även som andra linjens behandling hos patienter som har progredierat på adekvat hormonbehandling i första linjen.

19.3.3.4 Cytostatikabehandling

Det här avsnittet är en sammanfattning av evidens kring cytostatika som behandlingsalternativ hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer följer. Sammanfattningen gäller cytostatika oavsett behandlingslinje.

- Cytostatika som singelbehandling och sekventiellt anses vara standardbehandling medan kombinationscytostatika används i undantagsfall där tumörkrympning anses vara viktigt. I en meta-analys av randomiserade studier kunde man se högre remissionsfrekvenser och längre progressionsfri överlevnad med kombination utan någon överlevnadsvinst och med ökad risk för toxicitet [1191].
- Längre behandlingsduration av cytostatika leder till en marginell överlevnadsvinst (HR 0,91, 95 % KI 0,84–0,99) och en längre progressionsfri överlevnad (HR 0,64, 95 % KI 0,55–0,99) jämfört med kortare behandlingsduration enligt en meta-analys av 11 randomiserade studier (2 269 patienter). Det är dock oklart hur en längre behandlingsduration påverkar patienternas livskvalitet [1192].
- Vid bra behandlingseffekt av cytostatika och om behandlingen behöver avbrytas på grund av biverkningar, bör man överväga underhållsbehandling med hormonbehandling med ett läkemedel som inte har använts tidigare. 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 [1193]. Med tanke på att hormonbehandling oftast är vältolererad, är underhållsbehandling med hormonbehandling efter cytostatika en rekommenderad behandlingsstrategi.
- Taxaner eller antracykliner rekommenderas i första hand som cytostatika hos patienter med bröstcancer som inte har fått tidigare dessa behandlingar som neo-/adjuvant [1194, 1195].
- Liposomalt doxorubicin i stället för konventionella antracykliner är minst lika effektiv och med lägre risk för toxicitet [1196].
- Veckovis paklitaxel är mer effektiv än paklitaxel var tredje vecka med en överlevnadsvinst, medan ingen skillnad mellan veckovis paklitaxel och docetaxel var tredje vecka kunde påvisas [1197]. Nab-paclitaxel kan vara ett alternativ till paklitaxel eller docetaxel för de individer som inte tolererar premedicinering med steroider eller vid allergiska reaktioner på taxaner, men effektmässigt ser man inte några fördelar [1198].
- Kapecitabin är ett välbeprövat läkemedel som första och senare behandlingslinjer [1199]. Läkemedlets bekvämlighet avseende administrering samt effektivitet gör att det ofta används som första cytostatika-alternativ hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer.
- Eribulin har visat överlevnadsvinst över övriga cytostatika (vinorelbin, gemcitabin eller kapecitabin) och vinorelbin vid senare behandlingslinjer i två randomiserad studier [1200, 1201], men ingen skillnad på effekt vid en

direkt jämförelse med kapecitabin [1202]. Eribulin är således att föredra jämfört med vinorelbin eller gemcitabin.

- Vinorelbin har visat en viss effektivitet [1203], men i mindre utsträckning än övriga cytostatika. Gemcitabin som singelbehandling har inte visat sig vara effektiv vid MBC [1204], medan gemcitabin i kombination verkar vara mer effektiv än singelbehandling men med större risk för toxicitet [1205].
- För patienter som svarat på tidigare linjers behandling kan man överväga att fortsätta med ytterligare linjers behandling om patientens allmäntillstånd tillåter [1206-1208].

19.3.3.5 Antikropp-läkemedelskonjugat

Sacituzumabgovitekan är ett s.k. antikropp-läkemedelskonjugat där antikroppen sacituzumab (mot receptorn TROP2) är kopplad via en hydroliserbar linker till 7–8 molekyler SN-38 som är en topoisomeras-I hämmare. Sacituzumabgovitekan binds till TROP2-uttryckande celler (såsom cancerceller) och internaliseras med efterföljande frisättning av SN-38.

I TROPICS02-studien randomiserades patienter med metastaserad hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer som tidigare hade fått hormonbehandling (inkl. CDK 4/6-hämmare) och minst 2 cytostatikalinjer till sacituzumabgovitekan vs annan cytostatika (eribulin, vinorelbin, kapecitabin eller gemcitabin). Totalt randomiserades 543 patienter och man kunde visa en statistiskt signifikant skillnad på total överlevnad med sacituzumabgovitekan (14,4 månader vs 11,2 %, HR 0,79, 95 % KI 0,65–0,96) men något ökad risk för grad 3–4 toxiciteter fast utan påverkan på risk för behandlingsavbrott eller försämring av livskvalitet [1209]. Resultat av TROPICS02-studien bekräftas i en asiatisk population som ingick i EVER-132-002 studien där man såg en statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad för gruppen med sacituzumabgovitekan jämfört med läkares cytostatikaval (median OS 21.0 månader jämfört med 15.3 månader; HR: 0.64; 95% CI: 0.47–0.88) [1210].

Ytterligare ett antikropp-läkemedelkonjugat mot TROP2, fast med en annan antikropp och cytostatika-molekyl (deruxtekan), med lovande resultat är datopotamab deruxtekan. I TROPION-Breast01-studien randomiserades 732 patienter med metastaserad hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer som tidigare hade fått hormonbehandling (inkl. CDK 4/6-hämmare) och minst 1 cytostatikalinje till datopotamab deruxtecan vs prövarens val av cytostatika (eribulin, vinorelbin, kapecitabin eller gemcitabin). Man noterade en statistiskt signifikant förbättring på progressionsfri överlevnad med datopotamab deruxtekan jämfört med cytostatika (6,9 månader vs 4,9 månader, HR 0,63, 95 % KI 0,52–0,76) och samtidigt färre

grad 3–4 biverkningar och dosreduktioner. Medicinen är inte godkänd av EMA än [1211].

19.3.3.6 Behandlingsmöjligheter vid hormonreceptor-positiv/HER2-låg MBC

Hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-låg (1+ enligt IHC eller 2+ enligt IHC utan amplifiering) MBC finns det en ny behandlingsmöjlighet med ett antikropp-läkemedelkonjugat, s.k. trastuzumab-deruxtekan. Medicinen består av anti-HER2 antikroppen trastuzumab som är fäst på 8 molekykler deruxtekan, en topoisomeras I-hämmare, bunden via en klyvbar bindning.

I DESTINYBreast04 studien randomiserades 557 patienter med HER2-låg MBC (88,7 % var hormonreceptor positiva) som hade fått progress på hormonbehandling (cirka 70 % hade fått CDK 4/6-hämmare) och minst 1 linje cytostatika till trastuzumabderuxtekan vs annan cytostatika (eribulin, kapecitabin, nab-paklitaxel, paklitaxel, gemcitabin). Efter en medianuppföljningstid på 18,4 månader sågs en 4,7 månaders vinst på progressionsfri (10,1 månader vs 5,4 månader, HR 0,51, 95 % KI 0,40–0,64) och vid den uppdaterade analysen, efter en medianuppföljningstid på 32 månader, sågs en 6,3 månaders vinst på total överlevnad (23,9 månader vs 17,6 månader, HR 0,69, 95 % KI 0,55–0,87) med trastuzumab deruxtekan. Man kunde också notera färre grad 3–4 biverkningar med trastuzumab deruxtekan, medan frekvensen av pneumonit var 12,1 % (4 patienter avled på grund av pneumonit) [1212, 1213].

Resultat av studien visar att HER2-låg är en prediktiv markör för behandling med trastuzumab deruxtekan och därför bör man få information avseende HER2 från immunohistokemiska analyser uppdelad i tre grupper: HER2-positiv (3+ enligt IHC eller 2+ och amplifiering), HER2-låg (1+ enligt IHC eller 2+ enligt IHC utan amplifiering eller HER2-negativ (0 enligt IHC).

19.4 Behandlingsprinciper vid HER2-positiv bröstcancer

Sammanfattning

- Pertuzumab i kombination med trastuzumab givet tillsammans med docetaxel ger en tydlig överlevnadsvinst jämfört med trastuzumab + docetaxel (+++). Pertuzumab ökar inte på ett markerat sätt toxiciteten och försämrar inte livskvaliteten (+++).
- Trastuzumab deruxtecan som andra linjens behandling ger en kliniskt och statistiskt signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad, total

överlevnad och högre objektiva responser än trastuzumab emtansin (+++).

- Trastuzumab emtansin ger ingen statistiskt signifikant förbättring av den progressionsfria överlevnaden men en tydlig trend till förbättrad responsduration och mindre biverkningar, jämfört med trastuzumab + taxan (+++).
- Trastuzumab deruxtecan som tredje eller senare linje (efter progress på trastuzumab emtansin) leder till en förbättrad progressionsfri överlevnad, total överlevnad och hållbara tumörregressioner jämfört med annan behandling som inkluderar HER2-receptorblockad (+++).
- Trastuzumab emtansin som tredje och senare linjers behandling ger en överlevnadsvinst jämfört med annan behandling som inkluderar HER2-receptorblockad (+++).
- Trippelkombination med trastuzumab – kapecitabin – tukatinib som tredje eller senare linje (efter progress på trastuzumab-pertuzumab och trastuzumab emtansin) ger en överlevnadsvinst jämfört med trastuzumab – kapecitabin med en bevisad effekt också vid hjärnmetastaserad sjukdom (+++).
- För ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer ger tillägg av HER2-receptorblockad till endokrin behandling 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 överlevnadsvinst jämfört med enbart lapatinib (+++).

Rekommendationer för HER2-riktad behandling

- Behandling med trastuzumab ska erbjudas patienter med tumörer som har starkt överuttryck (IHC3+/ISH-positivitet) av HER2 (ESCAT I).
- Patienter med IHC 2+ ska alltid testas med ISH-teknik för att konfirmera HER2-status (ESCAT I). 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 (ESMO-MCBS: 4). När

cytostatikabehandling avslutas bör man ge underhållsbehandling med endokrin behandling i samband med trastuzumab/pertuzumab för hormonreceptor-positiv/HER2-positiv sjukdom.

- För äldre patienter med samsjuklighet och svårigheter att tolerera ovanstående kombinationsbehandling kan trastuzumab emtansin som första linjens behandling övervägas, men effekten är inte studerad jämfört med nuvarande standardbehandling. Ett alternativ är att kombinera pertuzumab + trastuzumab med vinorelbin som har mer gynnsam biverkningsprofil än taxaner.
- För hormonreceptor-positiv/HER2-positiv MBC kan man också överväga trastuzumab med eller utan pertuzumab kombinerat med endokrin behandling för dem som har svårt att tolerera cytostatikabehandling.
- Pertuzumab – trastuzumab – cytostatika alt. trastuzumab deruxtecan (om recidiv inom 6 månader) kan övervägas som första linjens behandling vid tidigt återfall inom 12 månader från avslutad trastuzumab-behandling i neo-/adjuvant syfte.
- Behandling med pertuzumab + trastuzumab fortsätter till sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar.

Andra linjens behandling

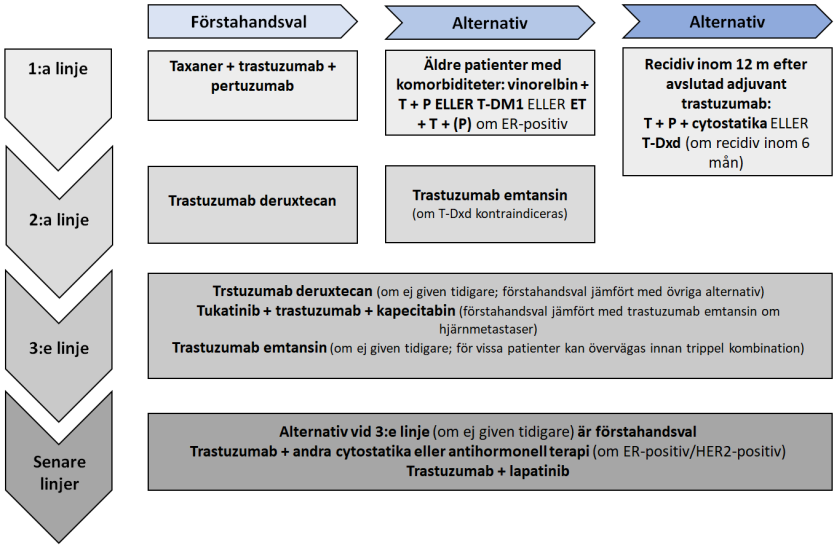
- Patienter som sviktat på anti-HER2-baserad behandling i första linjen bör erbjudas trastuzumab deruxtecan (ESMO-MCBS: 4). Vid kontraindikation på trastuzumab deruxtekan rekommenderas trastuzumab emtansin som andra linjens behandling.

Tredje och senare linjers behandling

- Trastuzumab deruxtecan bör erbjudas som förstahandsval om det inte har givits tidigare.
- Trastuzumab emtansin (ESMO-MCBS: 4) och tukatinib i kombination med trastuzumab och kapecitabin (ESMO-MCBS 4) bör erbjudas vid tredje eller senare linje.
- Det finns inga direkta jämförelser mellan tukatinib och trastuzumab deruxtecan eller trastuzumab emtansin. Indirekta jämförelser gör att för tredje linjens behandling rekommenderas i första hand trastuzumab deruxtecan över trastuzumab emtansin och tukatinib-trastuzumab-kapecitabin om de inte har använts tidigare. Val mellan trastuzumab emtansin eller tukatinib-trastuzumab-kapecitabin vid tredje eller senare linje får individanpassas, men tukatinib-trastuzumab-kapecitabin är förstahandsval vid hjärnmetastaserad bröstcancer.

- Trastuzumab i kombination med olika cytostatika eller endokrin behandling (vid hormonreceptor-positiv/HER2-positiv sjukdom) som inte är erbjudna tidigare bör övervägas som senare linjer.
- Kombinationen trastuzumab och lapatinib kan övervägas i senare linjers behandling (ESMO-MCBS: 4).

Figur 13. Behandlingsalgoritm vid HER2-positiv metastatisk bröstcancer.



Notering. Inklusion i kliniska studier bör övervägas vid samtliga linjer.

En sammanfattning av rekommendationer kring behandling vid hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC i olika behandlingslinjer presenteras i figur 13.

19.4.1 Första linjens behandling

19.4.1.1 Dubbel HER2-blockad i kombination med cytostatika

Dubbel HER2-blockad med trastuzumab och pertuzumab i kombination med taxaner är förstahandsval hos patienter med HER2-positiv MBC tack vare CLEOPATRA-studiens resultat. I studien randomiserades 808 patienter till pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs trastuzumab + docetaxel + placebo och man kunde bevisa en överlevnadsvinst med kombination (57,1 vs 40,8 månader, HR 0,69, 95 % KI 0,58–0,82) utan någon negativ inverkan av pertuzumabtillägget till livskvalitet [1214, 1215]. I studien fick patienter median 8 kurer med docetaxel. Med tanke på toxicitet relaterad till docetaxel anser man att 6–8 kurer av docetaxel är en rimlig exponering av cytostatika i kombination med dubbel HER2-blockad. Veckovis paklitaxel kan också vara ett behandlingsalternativ i stället för docetaxel med tanke på jämförbar effektivitet

men mindre biverkningsrisk [1197]. Behandlingen med pertuzumab + trastuzumab fortsätter tills progression eller oacceptabla biverkningar.

I en relativt liten randomiserad fas II-studie med 210 patienter som randomiserades till dubbel HER2-blockad utan eller med cytostatika (paklitaxel eller vinorelbin för minst 4 månader) följt av trastuzumab emtansin vid progress kunde man inte se någon skillnad på 2-års total överlevnad trots att det fanns en tydlig vinst på progressionsfri överlevnad för trippelkombination (23,3 månader Vs 8,4 månader). Studiens korta uppföljningstid försvårar implementering av studieresultatet i klinisk praxis [1216].

19.4.1.2 Behandlingsalternativ hos skörare patienter

Om dubbel HER2-blockad i kombination med taxaner bedöms vara riskabel t.ex. för äldre patienter med samsjukligheter kan andra behandlingsalternativ övervägas.

Dubbel HER2-blockad i kombination med vinorelbin. Det behandlingsalternativet baseras på extrapolering av data från HERNATA studien där 284 patienter randomiserades mellan trastuzumab + docetaxel vs trastuzumab + vinorelbin som första linjens behandling utan att se någon skillnad på behandlingseffekt men docetaxelkombinationen gav signifikant mer biverkningar i form av neutropeni, neutropen feber, infektioner, neuropati, ödem och nagelpåverkan [1217] och VELVET fas 2 studie där 106 patienter fick första linjens behandling med trastuzumab + pertuzumab + vinorelbin som ett alternativ till taxaner och trippelkombinationen ledde till höga objektiva responser på 74,2 % och en median progressionsfri överlevnad på 14,3 månader [1218].

- Trastuzumab emtansin. I den 3-armade MARIANNE-studien randomiserades 1 095 patienter med avancerad bröstcancer med HER2-positiv sjukdom utan någon tidigare behandling för avancerad sjukdom till behandling med trastuzumab plus en taxan eller trastuzumab emtansin enbart eller trastuzumab emtansin plus pertuzumab. 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). Totala överlevnaden var också likvärdig bland armar (50,9 månader för trastuzumab + taxaner, 53,7 månader för trastuzumab emtansin, 51,8 månader för trastuzumab emtansin + pertuzumab). Biverkningar av grad 3 eller mer var numeriskt högre i kontrollarmen: 54,1 % versus 45,4 % och 46,2 % [1219, 1220]. Även om denna studie inte inkluderade dagens

förstahandsval som första linjens behandling (trippelkombination) kan man konstatera att trastuzumab emtansin verkar vara effektiv som första linjens behandling och kan övervägas hos skörare patienter där dubbel HER2-blockad med cytostatika bedöms riskabel.

- HER2-blockad i kombination med hormonbehandling hos patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-positiv MBC. Endokrin behandling i kombination med trastuzumab är undersökt i en randomiserad studie där 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) medan medianöverlevnaden inte var signifikant bättre [1221]. 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 [1222]. I kohorten av patienter som inte hade fått induktionscytostatika (N = 112) var det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad längre med trippelkombination (26,6 vs 12,5 månader, HR 0,68, 95 % KI 0,44–1,03) medan man inte kunde påvisa någon statistiskt signifikant skillnad på total överlevnad (64,5 vs 53,7 månader; HR 0,88, 95 % KI 0,50–1,55). Trippelkombinationen var associerad med högre risk för biverkningar (grad ≥ 3-biverkningar 56,7 % vs 41,1 %).

Sammanfattningsvis ser man att HER2-blockad (antingen som singelbehandling eller dubbel) i kombination med endokrin behandling leder till förbättrad progressionsfri överlevnad, men den påverkar inte total överlevnad. Detta stödjer hypotesen att hormonreceptor-positiv/HER2-positiv bröstcancer är generellt mindre känslig för endokrin behandling. Samtidigt är kombinationen mycket bättre jämfört med enbart hormonbehandling och har färre biverkningar jämfört med kombination av HER2-blockad + cytostatika, och anses därför vara ett rimligt behandlingsalternativ om cytostatika bedöms riskabel. Att hormonbehandling är ett rimligt alternativ tillsammans med HER2-blockad stöds också av resultat från en studie från Kina som randomiserade 392 patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-positiv MBC till cytostatika plus trastuzumab vs hormonbehandling plus trastuzumab. Median PFS var 19,2 månader för cytostatika plus trastuzumab vs 14,8 månader för hormonbehandling plus trastuzumab (HR 0,88, 95 % KI 0,71–1,09) men den skillnaden var inom gränsen för non-inferiority [1223].

19.4.1.3 Behandlingsalternativ vid tidigt återfall (inom 12 månader) efter avslutad anti-HER2 behandling

Det finns begränsad evidens kring behandlingsval hos patienter som får ett tidigt återfall efter avslutad anti-HER2-behandling som adjuvant. I CLEOPATRA-studien exkluderades patienter med återfall inom 12 månader efter avslutad adjuvant trastuzumab, medan MARIANNE-studien exkluderade patienter med återfall inom 6 månader efter avslutad adjuvant trastuzumab. DESTINY-Breast03 studien tillät patienter med recidiv inom 6 månader från avslutad adjuvant terapi att ingå. Utifrån data från real-world evidens-studier [1224] samt DESTINY-Breast03 [1225] bedöms både dubbel HER2-blockad + cytostatika och trastuzumab deruxtecan (speciellt vid recidiv inom 6 månader) vara rimliga behandlingsalternativ vid återfall inom 12 månader efter avslutad adjuvant trastuzumab.

Om återfall sker under adjuvant trastuzumab eller inom 12 månader efter adjuvant trastuzumab emtansin är det rimligt att påbörja behandling med behandlingsalternativ som finns vid andra linjens behandling.

19.4.2 Andra linjens behandling

Trastuzumab-deruxtekan har jämförts med trastuzumab emtansin som andra linjens behandling i den randomiserade DESTINY-Breast03-studien [1226, 1227]. Cirka 60 % av patienterna hade fått pertuzumab som första linjens behandling medan alla hade fått trastuzumab. Totalt inkluderades 524 patienter och man såg en klinisk och statistisk signifikant skillnad på progressionsfri överlevnad till fördel för trastuzumab deruxtecan med HR 0,33 (95 % KI 0,26–0,43), median för progessionsfri överlevnad var 6,8 månader trastuzumab emtansin för de patienter som fick trastuzumab emtansin, respektive 28,8 månader för trastuzumab deruxtecan, samt total överlevnad (HR 0,64, 95 % KI 0,47–0,87) Objektiva responser var 79 % för patienter som fick trastuzumab deruxtecan versus 35 % för de som fick trastuzumab emtansin. Incidens av interstitiell pneumonit var 15 % (14 % grad 1–2, ingen grad 4–5) vid behandling med trastuzumab deruxtecan jämfört med 3 % vid trastuzumab emtansin. Med tanke på ovanstående resultat är trastuzumab deruxtekan förstahandsalternativ som andra linjens behandling. Ett observantum avseende trastuzumab-deruxtekan är risken för interstitiell pneumonit som har noterats i alla studier som är gjorda med läkemedel oavsett indikation [1228]. Den risken bör alltid tas i beaktande och har lett till utveckling av säkerhetsprotokoll för utredning och uppföljning av misstänkt pneumonit som behöver implementeras [1223].

Trastuzumab emtansin är ett rimligt behandlingsalternativ som andra linjens behandling om trastuzumab-deruxtekan kontraindiceras. Dess effekt som

andra linjens behandling etablerades i EMILIA-studien där 991 patienter med sjukdomsprogress på trastuzumab + cytostatika randomiserades mellan trastuzumab emtansin och dåvarande standard-of-care lapatinib + kapecitabin. Både progressionsfri och total överlevnad var bättre med trastuzumab emtansin jämfört med lapatinib + kapecitabin [1229].

För patienter med progress under pertuzumab + trastuzumab som underhållsbehandling finns begränsad och relativt omodern evidens för att fortsätta med den kombinationen med tillägg av annan cytostatika, utan man rekommenderar byte till andra linjens behandling enligt ovan. I PRECIOUS-studien randomiserades 217 patienter med HER2-positiv MBC och tidigare pertuzumab-innehållande behandling till re-challenge med pertuzumab plus trastuzumab plus cytostatika vs trastuzumab plus cytostatika. Man kunde inte se någon skillnad på PFS medan man noterade en statistisk skillnad på OS till fördel för pertuzumab-innehållande behandling (36,2 vs 26,5 månader, HR 0,73) [1230].

19.4.3 Tredje eller senare linjens behandling

Trastuzumab-deruxtekan är förstahandsval som tredje eller senare behandlingslinje om den inte har använts tidigare. I en fas 2-studie inkluderades 184 patienter som tidigare hade sjukdomsprogress på minst andra linjens behandling (alla hade progress på trastuzumab och T-DM1 och 65,8 % på pertuzumab) och man noterade objektiva responser på 60,9 % med en medianresponsduration på 14,8 månader och PFS på 16,4 månader [1231].
I den randomiserade studien DESTINY-Breast02 inkluderades 608 patienter med HER2-positiv MBC och progress på minst 2 behandlingslinjer (alla patienter hade fått trastuzumab och trastuzumab emtansin, medan 78 % hade fått pertuzumab) och randomiserades till trastuzumab-deruxtekan eller trastuzumab (eller lapatinib) + kapecitabin. Progressionsfri överlevnad var betydligt längre i armen som fick trastuzumab-deruxtekan (17,8 vs 6,9 månader, HR 0,36, 95 % KI 0,28–0,45) liksom total överlevnad (39,2 vs 26,5 månader, HR 0,66, 95 % KI 0,50–0,86) med en något ökad risk för grad 3–4-biverkningar i trastuzumab-deruxtekan-armen (53 % vs 44 %) [1232].

Trastuzumab emtansin har visats vara effektiv även vid senare linjer. I den randomiserade studien TH3RESA 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) [1233]. 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 är trastuzumab emtansin ett behandlingsalternativ vid tredje linjens behandling om den inte har använts

tidigare och om trastuzumab-deruxtekan har använts tidigare eller bedöms inte lämplig.

Tukatinib är en tyrosinkinashämmare med selektiv hämning mot HER2 men minimal hämning mot EGFR. Tukatinib testades i en placebo-kontrollerad randomiserad studie (HER2CLIMB-studie) som tillägg till kapecitabin-trastuzumab efter progress på både pertuzumab och trastuzumab emtansin. Studien tillät även patienter med hjärnmetastaserad sjukdom, vilket gör resultaten 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 2,7 månader (7,6 vs 4,9 månader, HR 0,57, 95 % KI 0,47–0,70) och en OS-vinst på 5,5 månader (24,7 vs 19,2 månader, HR 0,73, 95 % KI 0,59–0,90) vilket var konsistent i alla subgrupper inklusive patienter med hjärnmetastaser [1234]. Val mellan trastuzumab emtansin eller tukatinib-trastuzumab-kapecitabin vid tredje eller senare linje får individanpassas, men tukatinib-trastuzumab-kapecitabin är förstahandsval vid hjärnmetastaserad bröstcancer med tanke på HER2CLIMB-studiens resultat.

Vid senare behandlingslinjer är behandlingsalternativ från tredje linjen (trastuzumab dexuxtekan, trastuzumab emtansin, tukatinib-trastuzumab-kapecitabin) förstahandsval om de inte är givna tidigare. Utöver dessa tre behandlingsalternativ kan även trastuzumab + andra cytostatika eller hormonbehandling (för hormonreceptor-positiv/HER2-positiv MBC) eller trastuzumab + lapatinib vara rimliga alternativ.

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, 95 % KI 0,48–0,97) [1235]. Även remissionsfrekvensen var högre hos dem som fick fortsätta med trastuzumab, 48,1 % versus 27,0 %. 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 [1236].

Lapatinib är en liten molekyl som hämmar tyrosinkinasaktiviteten i HER2-receptorn, och den har även effekt på HER1, det vill säga EGFR. Lapatinib i kombination med trastuzumab jämfört med lapatinib enbart testades på 296 kvinnor med HER2-positiv MBC som hade progredierat på tidigare trastuzumabbaserad behandling [1237]. 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) medan 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. I övrigt är värdet av lapatinib vid HER2-positiv MBC begränsad på grund av icke-övertygande evidens (sämre i kombination med taxaner än trastuzumab + taxaner som första linjens behandling [1238], sämre progressionsfri och total överlevnad med lapatinib + kapecitabin vs trastuzumab + kapecitabin [1239], ingen överlevnadsvinst med lapatinib + kapecitabin vs kapecitabin [1240], ingen överlevnadsvinst av lapatinib + letrozol vs Letrozol [1241], ingen överlevnadsvinst med lapatinib + trastuzumab + aromatashämmare vs trastuzumab + aromatashämmare vs lapatinib + aromatashämmare [1242] och toxicitetsprofil där man ser en ökad biverkningsrisk med tillägg av lapatinib i samtliga studier.

Tillägg av pertuzumab till trastuzumab i senare behandlingslinjer rekommenderas inte utifrån resultat från PHEREXA-studien där tillägg av pertuzumab till trastuzumab + kapecitabin inte ledde till statistiskt signifikant skillnad på progressionsfri överlevnad (HR 0,82, 95 % KI 0,65–1,02) medan den numeriska skillnaden på total överlevnad till fördel för pertuzumabtillägget inte var formellt statistiskt signifikant på grund av att analysen på överlevnaden gjordes med så kallat hierarkiskt test [1243].

Trastuzumab som singelbehandling är måttligt effektiv vid HER2-positiv MBC och rekommenderas därför inte om den inte använts som underhållsbehandling [1244].

19.5 Behandlingsalgoritmer vid trippelnegativ MBC

Sammanfattning

- Atezolizumab som tillägg till nab-paklitaxel vid första linjen ger en överlevnadsvinst jämfört med nab-paklitaxel hos patienter med metastased trippelnegativ bröstcancer och PD-L1 ≥ 1 % på immunceller (ESMO-MCBS: 3; +++).
- Pembrolizumab som tillägg till cytostatika (nab-paklitaxel, paklitaxel, karboplatin-gemcitabin) vid första linjen ger en överlevnadsvinst jämfört med cytostatika hos patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer och Combined Positive Score ≥ 10 (ESMO-MCBS: 4; +++).
- 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 cytostatikabehandling med lägre risk för biverkningar (ESMO-MCBS: 4; ++++). Endast talazoparib är subventionerad för denna indikation i Sverige.

- Sacituzumabgovitekan ger en överlevnadsvinst jämfört med cytostatika hos patienter som har fått minst 2 behandlingslinjer varav minst 1 för avancerad sjukdom (ESMO-MCBS: 4; +++).
- Trastuzumab deruxtekan leder till en förbättrad progressionsfri och total överlevnad jämfört med cytostatika (kapecitabine, eribulin, gemcitabin, paklitaxel eller nab-paklitaxel) hos patienter med trippel negativ/HER2-låg MBC som har progredierat på minst 1 linje cytostatikabehandling eller inom 6 månader från avslutad adjuvant cytostatika (ESMO-MCBS: 4; +++).

Rekommendation

Första linjens behandling

- Vid trippelnegativ bröstcancer med CPS ≥ 10 och DFI ≥ 12 månader bör man ge första linjens behandling med pembrolizumab plus cytostatika (nab-paklitaxel, paklitaxel, karboplatin-gemcitabin) (ESMO-MCBS: 4).
- Vid trippelnegativ bröstcancer med PD-L1-uttryck ≥ 1 % på immunceller och DFI ≥ 12 månader bör man ge första linjens behandling med atezolizumab plus nab-paklitaxel (ESMO-MCBS: 3).
- 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. I första hand analyseras metastasbiopsi och i andra hand primära tumören.
- Cytostatikabehandling rekommenderas som första linjens behandling om PD-L1 < 1 % och CPS < 10. Val av cytostatikaregim följer samma principer som vid hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC men det finns vissa subtyp-specifika indikationer:
  - *BRCA*-muterad trippelnegativ MBC: Behandling med platinum som singelbehandling bör övervägas i stället för antracyklinbaserad behandling eller taxanbehandling.
  - Om kombinationsbehandling är aktuell (t.ex. vid hotande viscerala metastaser) bör man överväga i första hand platinumbaserad kombination med taxaner i första hand eller gemcitabin i andra hand.
- Hos patienter med germline *BRCA*-mutation rekommenderas behandling med PARP-hämmaren talazoparib för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad cytostatikabehandling (ESMO-MCBS: 4). Patienter ska tidigare ha behandlats med antracyklin och/eller taxan

(inkl. i neo-/adjuvant situation), förutsatt att patienterna ansetts lämpliga för dessa behandlingar.

Andra linjens behandling

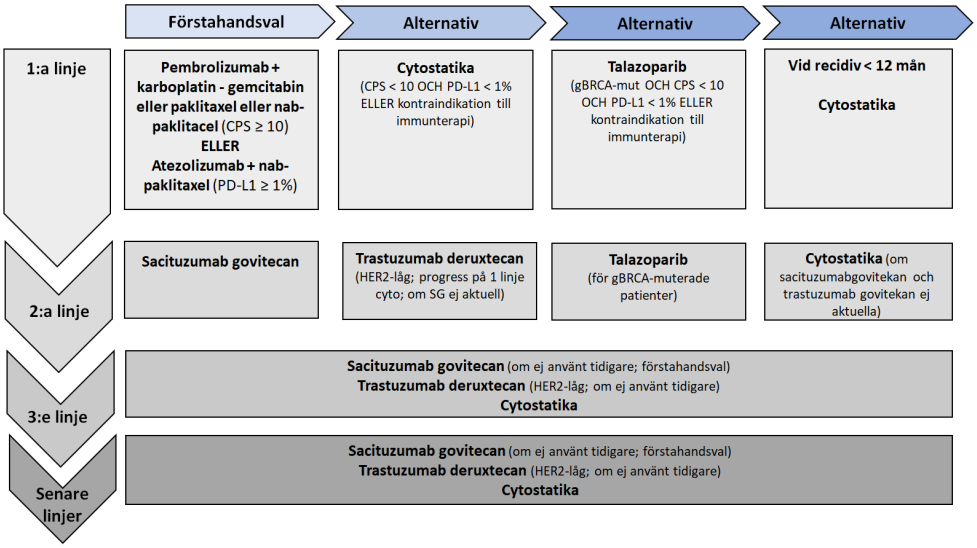
- Sacituzumabgovitekan bör användas vid behandling av patienter med trippelnegativ MBC som tidigare har fått två eller flera systematiska behandlingar, varav en av dem mot avancerad sjukdom (ESMO-MCBS: 4)
- Trastuzumab deruxtecan rekommenderas hos patienter med HER2-låg, trippelnegativ bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom (ESMO-MCBS: 4).
- Det finns inga direkt jämförande studier mellan sacituzumabgovitekan och trastuzumab deruxtecan men evidensen bakom rekommendation för sacituzumabgovitekan (randomiserad studie dedikerad till trippelnegativ bröstcancer) anses vara högre än för trastuzumab deruxtecan (subgruppsanalys av randomiserad studie). Således rekommenderas sacituzumabgovitekan före trastuzumab deruxtecan vid andra linje.
- Hos patienter med germline *BRCA*-mutation rekommenderas behandling med PARP-hämmaren talazoparib för patienter som tidigare ha behandlats med antracyklin och/eller taxan, (inkl. i neo-/adjuvant situation), förutsatt att patienterna ansetts lämpliga för dessa behandlingar (ESMO-MCBS: 4). Behandling med talazoparib är förstahandsval jämfört med cytostatika i andra eller senare linje för patienter med germline *BRCA*-mutation. Behandling med talazoparib är aktuell även hos patienter med tidigare platina-baserad cytostatikabehandling.
- Cytostatikabehandling är ett rimligt behandlingsalternativ om förutsättningar för behandling med sacituzumabgovitekan eller talazoparib inte uppfylls. Val av cytostatikaregim följer samma principer som vid första linjens behandling.

Tredje eller senare linjens behandling

- Sacituzumabgovitekan bör användas vid behandling av patienter med trippelnegativ MBC vid tredje eller senare linje om den inte har givits tidigare (ESMO-MCBS: 4).
- Trastuzumab deruxtecan rekommenderas hos patienter med HER2-låg, trippelnegativ bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom (ESMO-MCBS: 4).

- Sacituzumabgovitekan rekommenderas före trastuzumab deruxtecan vid tredje eller senare linje.
- Cytostatikabehandling är ett rimligt behandlingsalternativ om sacituzumabgovitekan inte kan ges. Eribulin kan övervägas tidigare än övriga cytostatika vid tredje eller senare linje.

Figur 14. Behandlingsalgoritm vid trippelnegativ metastaserad bröstcancer.



Notering. Inklusion i kliniska studier bör övervägas vid samtliga linjer.

En sammanfattning av rekommendationer kring behandling vid trippelnegativ MBC i olika behandlingslinjer presenteras i figur 14.

19.5.1 Första linjens behandling

19.5.1.1 Checkpointhämmare plus cytostatika

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 bröstcanceområdet är de trippelnegativa tumörerna den subgrupp där behandlingseffekten med checkpointhämmare är etablerad. 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 5,7–18,5 % [1245, 1246]. Liknande resultat avseende singelbehandling med immunterapi kunde man bekräfta i en randomiserad studie (KEYNOTE-119) där man jämförde PD-1-hämmaren pembrolizumab med läkarens val bland fyra 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 [1247]. Däremot noterade man i preliminära studier högre responser (33–38 %) när PD-1/PD-L1-hämmare kombinerades med cytostatika [1248].

Den första randomiserade studien med tillägg av checkpointhämmare, i form av atezolizumab, på cytostatika (nab-paklitaxel) publicerades 2018 [1249]. 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. I den slutliga analysen av studien beträffande total överlevnad konfirmerades en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull överlevnadsvinst med atezolizumabtillägg i den PD-L1-positiva subgruppen (medianöverlevnad 25,4 vs 17,9 månader, HR 0,67, 95 % KI 0,53–0,86) [1250].

Resultaten av IMpassion131-studien där man kombinerade atezolizumab med paklitaxel som första linjens behandling mot trippelnegativ bröstcancer med PD-L1 positivitet var dock negativa. I IMpassion131-studien såg man att atezolizumab kombinerat med paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel som första linjens behandling mot trippelnegativ 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) [1251].

Det är oklart vad skillnaden i behandlingseffekt mellan nab-paklitaxel och paklitaxel beror på när de ges tillsammans med atezolizumab. Det är mindre sannolikt att skillnaden till någon väsentlig del beror på användningen av kortikosteroider i samband med paklitaxel med tanke på att immunterapi med checkpointhämmare har visat sig vara effektivt i kombination med andra cytostatika som kräver premedicinering med steroider. 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 standardcytostatikabehandling (nab-paklitaxel, paklitaxel eller karboplatin-gemcitabin) jämfört med placebo plus cytostatika som första linje hos patienter med trippelnegativ bröstcancer. Studien randomiserade patienter efter stratifiering för vilken cytostatika som användes (taxan vs icke-taxan), PDL1 uttryck på CPS som tar hänsyn till infärgning både på tumörceller och immunceller (≥ 1 vs ≥ 10 och 22C3 PharmDx assay) och behandling med samma typ av cytostatika som pre-eller postoperativ behandling. Ca 38 % av patienterna hade ett PD-L1 uttryck på 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) [1252]. Keynote-355 har visat en kliniskt meningsfull och statistisk signifikant längre total överlevnad med 6,9 månader i kombinationsarmen jämfört med cytostatika-subgruppen med ett PD-L1 uttryck på CPS ≥ 10 (23,0 vs 16,1 månader, HR 0,73, 95 % KI 0,55–0,95) [1253].

Både atezolizumab och pembrolizumab som tillägg till cytostatika är godkända som första linjens behandling hos patienter med trippelnegativ MBC med förutsättning för PD-L1-uttryck. Utifrån nuvarande evidens kring PD-L1 som prediktiv biomarkör vid trippelnegativ MBC rekommenderas följande approach: Analysera båda klonerna (SP142 för PD-L1-uttryck på immunceller, 22C3 för CPS) och gör dem i första hand på metastasbiopsi (inte skelettmetastaser) och i andra hand på primära tumören [1254-1256]. Analyserna är läkemedelsspecifika, vilket innebär att man inte får växla om resultaten, utan det krävs ett PD-L1-positivt resultat på immunceller för behandling med atezolizumab och ett positivt på CPS för behandling med pembrolizumab [1257]. Om båda analyserna är positiva får man välja checkpointhämmare utifrån andra faktorer som t.ex. vilken cytostatikabehandling man vill använda som backbone och administreringsschema.

En klinisk situation av speciellt intresse är behandlingsval hos patienter som får recidiv inom 12 månader från neo-/adjuvant cytostatika. Ungefär 20 % av patienterna som inkluderades i KEYNOTE-355 studien hade recidiverat inom 6–12 månader från neo-/adjuvant cytostatika, en patientpopulation som inte inkluderades i IMpassion130-studien där inklusionskriteriet var att det måste ha gått minst 12 månader till recidiv. I subgruppsanalys av de patienterna kunde man inte se någon nytta med pembrolizumab-tillägget (HR: 1,44; 95% KI: 0,73–2,82) [1253]. Resultat från IMpassion132 studie randomiserades patienter med recidiv inom 12 månader från avslutad neo-/adjuvant cytostatika till

cytostatika (karboplatin-gemcitabin eller kapecitabin) plus atezolizumab eller placebo. Hos patienter med PD-L1 ≥ 1 % (SP142; immunceller) kunde man inte se någon skillnad på total överlevnad med tillägg av atezolizumab (HR: 0,93; 95% KI: 0,73-1,20) [1258]. För den patientgruppen med snabbt recidiv rekommenderas således inte pembrolizumab eller atezolizumab utan cytostatika som inte ingick i neo-/adjuvant schema är det enda behandlingsalternativet i nuläget.

19.5.1.2 Behandlingsalternativ om checkpointhämmare inte är en lämplig behandling

Cytostatikabehandling rekommenderas som första linjens behandling om PD-L1 < 1 % och CPS < 10. Det finns ett fåtal randomiserade studier dedikerade till patienter med trippelnegativ MBC som undersöker behandlingseffekt av cytostatika. I TNT-studien randomiserades 376 patienter med trippelnegativ bröstcancer till antingen karboplatin eller docetaxel som första linjens behandling [1259]. 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). Studien kunde således inte bekräfta evidensen som finns från preoperativa studier där man kunde se bättre responser i form av pCR hos patienter som behandlas med platinabaserad behandling jämfört med icke-platinumbaserad behandling [232]. 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. Val av cytostatikaregim vid icke-*BRCA*-muterad trippelnegativ MBC får följa samma principer som vid hormonreceptor-positiv/HER2-negativ MBC. 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) [1260, 1261].

Om man väljer kombinationsbehandling finns det stöd att välja platinum plus taxaner i första hand jämfört med platinum plus gemcitabin. I tnAcity-studien randomiserades patienter med trippelnegativ MBC till första linjens behandling med nab-paklitaxel plus karboplatin, gemcitabin plus karboplatin, eller nab-paklitaxel plus gemcitabin och man noterade längre PFS och OS med nab-paklitaxel plus karboplatin (mediantid 8,3 vs 6,0 vs 5,3 månader för PFS, 16,8 vs 12,6 vs 12,1 månader för OS) [1260].

Bevacizumab (monoklonal antikropp mot VEGF, vascular endothelial growth factor) i kombination med pakltiaxel är också godkänd som första linjens behandling mot HER2-negativ MBC. Tillägget leder till en förbättrad PFS men i avsaknad av OS-vinst och med tanke på ökad biverkningsrisk har behandlingen en mycket begränsad användning i klinisk praxis [1262].

19.5.1.3 Patienter med germline *BRCA*-mutation

Förutom val av platinabaserad behandling som första linjens behandling hos patienter med *gBRCA*-mutation, PD-L1 < 1 % och CPS < 10 kan vissa patienter vara aktuella för PARP-hämmare i tidiga linjer. Enligt behandlingsindikation för PARP-hämmare ska patienterna tidigare ha behandlats med antracykliner och/eller taxan antingen som neo/adjuvant eller vid metastaserad situation om de är lämpliga för dessa behandlingar. Det kan finnas patienter som tidigare har fått antracykliner och/eller taxaner som en del av kurativ behandling och bedöms inte vara lämpliga för platinabaserad behandling. För dessa patienter är PARP-hämmare ett rimligt behandlingsalternativ.

Att använda PARP-hämmare i tidiga behandlingslinjer stöds av posthoc-analyser från studierna OlympiAD och EMBRACA, där man ser numeriskt en större vinst av PARP-hämmare hos patienter som inte har fått cytostatikabehandling vid metastaserad situation [1186, 1188].

PARP-hämmare (veliparib) har också testats i kombination med platinabaserad behandling (karboplatin + paklitaxel) och därefter som underhållsbehandling i en randomiserad studie som visade att veliparib-tillägget ledde till en modest men statistiskt signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad (medianvinst på 1,9 månader); inga resultat beträffande total överlevnad har presenterats än [168].

19.5.2 Andra linjens behandling

Sacituzumabgovitekan är förstahandsval som andra linjens behandling hos patienter som har fått cytostatikabehandling (+/- checkpointhämmare) som första linje. I ASCENT-studien undersökte man potentiell nytta av sacituzumabgovitekan jämfört med cytostatika (läkares val bland fyra olika cytostatika: eribulin, kapecitabin, vinorelbin, gemcitabin) hos patienter med trippelnegativ MBC och minst två tidigare behandlingslinjer (median 3 linjer). Totalt randomiserades 468 patienter till sacituzumabgovitekan versus cytostatika. Sacituzumabgovitekan 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 sacituzumabgovitekan jämfört med cytostatika [1263]. I en subanalys av ASCENT-studien med totalt 65 patienter som hade fått en behandlingslinje vid metastaserad situation (sacituzumabgovitekan gavs som andra linjens behandling) kunde man se liknande överlevnadsvinst med sacituzumabgovitekan som i intention-to-treat-analysen [1264].

Om sacituzumabgovitekan inte är lämplig är trastuzumab deruxtecan (vid HER2-låg sjukdom; var god läs 19.5.3) eller cytostatikabehandling (vid HER2-zero sjukdom) ett rimliga behandlingsalternativ.

Vid *gBRCA*-mutation är PARP-hämmare också ett behandlingsalternativ om platinabaserad behandling inte anses lämplig. Varken OlympiAD eller EMBRACA jämförde PARP-hämmare med platinum, som har visat sig vara en effektiv behandling vid trippelnegativ *BRCA*-muterad MBC [1259]. 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 randomiserad evidens om behandlingssekvensen mellan platinum och PARP-hämmare vid trippelnegativ *BRCA*-muterad MBC. Prekliniska data samt data från observationsstudier Med tanke på att det saknas evidens för effekt av behandling med platinabaserad behandling efter progress på PARP-hämmare 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.

19.5.3 Tredje eller senare linjens behandling

Sacituzumabgovitekan är förstahandsval vid tredje eller senare behandlingslinjer om den inte har använts förut. Cytostatikabehandling är ett rimligt behandlingsalternativ om sacituzumabgovitekan har använts tidigare. Vid val av cytostatikabehandling i senare behandlingslinjer finns randomiserad evidens om att eribulin leder till en överlevnadsvinst jämfört med andra cytostatika inkl. kapecitabin hos patienter med trippelnegativ MBC [1265]. PARP-hämmare är också ett rimligt behandlingsalternativ vid *gBRCA*-mutation om behandlingen inte har givits tidigare.

I DESTINY-Breast04-studien som undersökte trastuzumab deruxtecan vs läkares cytostatikaval hos patienter med HER2-låg MBC inkluderades 58 patienter med trippelnegativ MBC och HER2-låg. I studien kunde man se en

förbättrad progressionsfri och total överlevnad när trastuzumab deruxtecan användes i denna subgrupp jämfört med cytostatika.

19.6 Behandlingsstrategier vid hjärnmetastaserad bröstcancer

Rekommendationer vid CNS-metastaser – lokal behandling

- 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 storlek på metastaser och resektabilitetsbedömning. Helhjärnsbestrålning bör undvikas i den situationen för att undvika risken för kognitiv påverkan.
- Vid extensiv hjärnmetastasering bör man överväga helhjärnsbestrålning om patientens allmäntillstånd tillåter alternativt enbart best supportive care.

Rekommendationer vid CNS-metastaser – systemisk behandling

- För patienter med progress av extrakraniella metastaser vid diagnos av CNS-metastaser rekommenderas byte av systemisk behandling.
- För patienter med stabila extrakraniella metastaser vid diagnos av CNS-metastaser kan man fortsätta med oförändrad HER2-riktad behandling förutsatt att adekvat lokalbehandling kommer att ges.
- Vid nyupptäckta asymtomatiska hjärnmetastaser eller progress på hjärnmetastaser utan fokala neurologiska bortfall, kan man överväga byte av systemisk HER2-riktade behandling och avvakta med lokal behandling om något av följande alternativ är aktuella: pertuzumab + trastuzumab + cytostatika, trastuzumab-deruxtekan, trastuzumab-tukatinib-kapecitabin, trastuzumab emtansin.

Rekommendationer vid leptomeningeal carcinomatos

- Intratekal behandling ger inte någon säker överlevnadsvinst jämfört med systemisk behandling; systemisk behandling rekommenderas i första hand.
- Strålbehandling bör övervägas vid fokala symtomatiska lesioner.
- Helhjärnsbestrålning kan övervägas vid extensiv, symtomatisk sjukdom eller samtidigt CNS-metastasering.

19.6.1 Allmänt

Cirka 15 % av patienterna med hormonpositiv (HR+)/HER2-negativ metastaserad bröstcancer (MBC) kommer att utveckla BCBrM [1266]. Några studier tyder på att nästan 50 % av patienterna med generaliserad HER2+ [1267-1270] och trippelnegativ bröstcancer utvecklar hjärnmetastaser. Framsteg har gjorts i neoadjuvant/adjuvant behandling av tidig bröstcancer vilket minskat risken för extrakraniella fjärrmetastaser utan att risken för CNS-metastaser påverkats, detta gäller framför allt HER2+-bröstcancer [1271].

Det finns idag inga säkra data som kan avgöra vilka patienter med vare sig tidig eller generaliserad bröstcancer som kommer att utveckla CNS-metastaser, och nuvarande internationella riktlinjer såsom nationella vårdprogrammet avråder från rutinmässig screening vid avsaknad av symtom som skulle tyda på hjärnmetastaser.

19.6.2 Behandling

Eftersom patienter med CNS-metastaser tidigare exkluderats från kliniska studier finns det begränsade data om effekt av olika typer av behandlingar, framför allt gäller detta läkemedel.

19.6.2.1 Lokalbehandling

Efter diagnos av CNS-metastas(er) rekommenderas ett multidiciplinärt omhändertagande. Lokalbehandling (kirurgi, strålbehandling (RT) eller stereotaktisk RT) har varit förstahandsbehandling och rekommenderas idag patienter med symtom och där läkemedelsbehandling med intrakraniell effekt saknas [1272]. För att hantera större CNS-metastaser eller för att få snabb symtomlindring (och för att få tillgång till vävnad) rekommenderas kirurgi. Vid ett fåtal metastaser rekommenderas kirurgi följt av strålbehandling. Stereotaktisk strålbehandling (RT) ges vid ett begränsat antal metastaser som inte överstiger 4 cm. Det saknas tydliga rekommendationer angående antalet CNS-metastaser lämpliga för stereotaktisk RT men enligt ASCO:s riktlinjer från 2022 finns data av intermediär kvalitet för en svag rekommendation för stereotaktisk RT av 1–4 metastaser och data av låg kvalitet för en moderat rekommendation av stereotaktisk RT av 5 metastaser eller fler [1273].

Strålbehandling av hela hjärnan (WBRT) försämrar den kognitiva funktionen och patientens livskvalitet och därför rekommenderas att man undviker hippocampusområdet [1273, 1274]. WBRT kan rekommenderas patienter med multipla CNS-metastaser eller med leptomeningeal carcinomatos [1273].

19.6.3 Systemisk behandling

Detta avsnitt är en sammanfattning av evidens kring nytta av systemisk behandling intrakraniellt vid olika bröstcancersubtyper.

19.6.3.1 Hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer

- Ingen av de kliniska prövningarna i första eller andra linjens behandling med CDK 4/6-hämmare som syftade till registrering inkluderade patienter med CNS-metastaser.
- abemaciklib eller ribociclib + endokrin behandling är de mest studerade CDK 4/6-hämmarna hos patienter med CNS-metastaser och kan rekommenderas patienter med stabila CNS-metastaser [1275, 1276]. Abemaciklib + hormonterapi är den enda studerade CDK 4/6-hämmaren vid aktiva CNS-metastaser och kan användas i denna grupp.

Data på abemaciklib finns från en fas 2-studie. Patienterna delades in i 4 cohorter beroende på subtyp och typ av CNS-metastaser (solida metastaser eller meningeal carcinos). Totalt behandlades 58 patienter med Lum BC och aktiva CNS-metastaser med i median 3 tidigare behandlingslinjer och 47 % hade tidigare fått WBRT. Man fann en intrakraniell objektiv responsfrekvens (definierad som CR eller PR) på 5,2 % (uppnådde inte det primära effektmåttet). Abemaciklib gav dock en intrakraniell klinisk benefit (iCCB) på 24 % och 38 % av patienterna hade en volymsminskning av CNS-metastaserna [1275].

Nyligen publicerades data från en enarmad fas 3b-studie, CompLEEment-1, som undersökte första linjens ribociclib plus letrozol i Lum metastaserad BC. Av 3 246 patienter hade 51 patienter stabila, asymtomatiska CNS-metastaser. TTP skilde sig inte åt mellan patienter med endast extrakraniell sjukdom eller de med CNS-metastaser (ca 27 månader) [1276].

- PIK3CA-mutationer kan vara vanligare i CNS-metastaser av patienter med hormonreceptor-positiv/HER2-negativ bröstcancer (än i primärtumören) men värdet av alpelisib är inte studerat.
- Kliniska studier pågår med syfte att utvärdera trastuzumab deruxtecan hos patienter med HER2-låg MBC. En liten grupp av 10 patienter med CNS-metastaser vid inklusion i DAISY-studien (fas 2) visade en objektiv respons på 30 % [1277]. I DEBBRAH-studien inkluderades 6 patienter med antingen CNS-metastaser som progredierat efter lokalbehandling eller asymtomatiska obehandlade CNS-metastaser med en objektiv responsfrekvens på 50 % [1278].

19.6.3.2 HER2-positiv bröstcancer

Nya HER2-riktade läkemedel som visat intrakraniell aktivitet har lett till diskussion om möjligheten att skjuta upp lokalbehandling hos asymtomatiska patienter [1279].

- Första linjens behandling med pertuzumab + trastuzumab + taxaner förlängde tiden till diagnos av CNS-metastaser jämfört med trastuzumab + taxaner (15 jämfört med 12 månader i kontrollgruppen) [1280]. Patienter med CNS-metastaser vid diagnos uteslöts dock från studien.
- Trastuzumab deruxtecan är statistiskt signifikant bättre än trastuzumab emtansin som andra linjens behandling hos patienter med stabila CNS-metastaser [1227].
- Tucatinib som tillägg till trastuzumab och kapecitabin förbättrar intrakraniell och extrakraniell progressionsfri överlevnad samt total överlevnad i aktiva och stabila hjärnmetastaser jämfört med trastuzumab + kapecitabin [1234].
- Trastuzumab-deruxtekan har visat statistiskt signifikant förbättrad intrakraniell effekt än jämförelseläkemedel i den sammanslagna analysen av patienter med CNS-metastaser i DESTINY-Breast01 (fas 2), DESTINY-Breast02 (fas 3) och DESTINY-Breast03 (fas 3). Intracranial Objektiv Response Rate (iORR) var 45,2 % i gruppen med behandlade/stabila CNS-metastaser och 45,5 % i gruppen med obehandlade/aktiva CNS-metastaser. Medianvärdet för varaktigheten av intrakraniell respons var 12,3 och 17,5 månader i respektive grupp. I jämförelsegruppen var iORR 27,6 % för patienter med behandlade/stabila CNS-metastaser och 12,0 % för patienter med obehandlade CNS-metastaser. Medianvärdet för varaktigheten av intrakraniell respons var 11,0 månader i gruppen med behandlade/stabila CNS-metastaser. Data angavs inte för patienter med aktiva CNS-metastaser [1281]. Trastuzumab-deruxtekan visade en intrakraniell respons på 73,3 % i en fas 2-studie av 15 patienter med nyupptäckta icke-behandlade eller progredierande hjärnmetastaser [1282].
- Trastuzumab emtansin har visat kunna uppnå en intrakraniell respons på 49,3 % hos patienter med nyupptäckta CNS-metastaser utan lokal behandling, medan totala överlevnaden var i median 18,9 månader i en fas 3b-studie [1283].

19.6.3.3 Trippelnegativ bröstcancer

Det har varit svårt att specifikt studera effekt av läkemedel intrakraniellt vid TNBC, eftersom snabb progress av extrakraniella metastaser är vanligt [1284].

- Mycket få patienter med CNS-metastaser inkluderades i studierna av immunterapi för generaliserad TNBC (3,3 %) och effekten i denna patientgrupp rapporterades inte specifikt [1285].
- Subgruppsanalys från fas-3 i ASCENT-studien visade en förbättrad responsfrekvens och PFS jämfört med cytostatikabehandling för patienter med TNBC och stabila CNS-metastaser vid inklusion, men man fann ingen skillnad i OS [1286].

19.6.3.4 Patienter med germline *BRCA1/2*-mutation och CNS-metastaser från HER2 negativ bröstcancer

Subgruppsanalyser vad gäller effekten av PARP-hämmare på CNS-metastaser finns från de två palliativa studierna OlympiAD (olaparib) och EMBRACA (talazoparib) som båda randomiserade patienter med germline *BRCA1/2* mutationer och generaliserad HER2-negative bröstcancer mellan respektive PARP-hämmare och standard-cytostatikabehandling. Resultaten från OlympiaD-studien visade en förbättring av både PFS och ORR oavsett metastaslokal (lung-/pleura-, lever- eller CNS-metastaser). Patienter med CNS-metastaser hade en ORR på 64,7 % med olaparib jämfört med 20,0 % med läkarens val av cytostatikabehandling [1287]. Data från EMBRACA-studien visade en längre PFS för patienter som fick talazoparib jämfört med läkarens val av cytostatikabehandling för hela populationen och för gruppen med CNS-metastaser [1188].

19.6.4 Leptomeningeal carcinomatos

Incidens av leptomeningeal carcinomatos hos patienter med MBC är cirka 5 % och är ofta en senare komplikation av sjukdomen, även om några fallbeskrivningar med leptomeningeal carcinomatos som första manifestation av trippelnegativ MBC har publicerats [1288]. Det finns en tydlig koppling mellan lobulär fenotyp och risk för utveckling av leptomeningeal carcinomatos [1289] samt en överrepresentation av trippelnegativ subtypning bland patienter som drabbas av leptomeningeal carcinomatos [1288]. Median överlevnad är tyvärr begränsad (~ 4 månader, 1-års överlevnad på cirka 20 %) även vid intensiv behandling, även om det finns fallbeskrivningar av patienter med överlevnad > 6 månader [1290].

EANO (European Association of Neuro-Oncology) och ESMO (European Society for Medical Oncology) har nyligen publicerat utförliga riktlinjer kring diagnos, behandling och uppföljning av leptomeningeal carcinomatos vid solida tumörer [1291].

Avseende onkologisk behandling vid leptomeningeal carcinomatos hos patienter med MBC bör följande aspekter tas i beaktande.

- Intratekal behandling har inte kunnat påvisa någon överlevnadsvinst i två små randomiserade studier som inkluderade bröstcancerpatienter [1292, 1293]. Värdet av intratekal behandling hos patienter med MBC kan ifrågasättas även när man analyserar data från observationsstudier [1294, 1295].
- Evidens kring inverkan av systemisk onkologisk behandling på leptomeningeal spridning hos patienter med MBC begränsas till små prospektiva och retrospektiva studier samt fallbeskrivningar [1291].
- Strålbehandling har inte kunnat visa någon överlevnadsvinst utan behandlingen bör betraktas som symtomatisk [1288, 1291].

19.7 Skelettstärkande (antiresorptiv) behandling

Rekommendationer

- Patienter med skelettmetastaser bör, utöver standardbehandling, få tillägg av antiresorptiv behandling i form av bisfosfonat (intravenöst) eller denosumab (subkutant), eftersom det minskar de skelettrelaterade händelserna vid skelettmetastaserad bröstcancer.
- Vid val av zoledronsyra är intravenös infusion var tredje månad likvärdig med infusion var fjärde vecka.
- Med tanke på risk för osteonekros i käken rekommenderas tandläkarbedömning för undersökning och förebyggande sanering av eventuell patologi i käkarna till alla patienter med MBC innan antiresorptiv behandling inleds.
- Den optimala behandlingslängden av antiresorptiv behandling är inte fastställd. Det finns ingen evidens för fortsatt behandlingseffekt efter 3 års behandling med bisfosfonater. En nytta-riskanalys bör genomföras där man tar hänsyn till risken för skelettrelaterade händelser, biverkningar, patientens allmäntillstånd och förväntad överlevnad.
- 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.

Två kategorier av antiresorptiva läkemedel är aktuella vid skelettmetastaserad bröstcancer. Bisfosfonater (första generation som klodronat, andra generation som pamidronat, alendronat, tredje generation som ibandronat, zoledronat) anses ha effekt genom att hämma osteoklastaktiviteten. De senare generationernas bisfosfonater har högre potens än första generationens bisfosfonater och det är de som rekommenderas vid skelettmetastaserad

malignitet. Denosumab är en human antikropp som binder sig till RANKL, vilket är en faktor som har betydelse för nybildning och funktion av osteoklaster.

Det finns randomiserad evidens av hög kvalitet som påvisar att antiresorptiv behandling minskar risken för s.k. skelettrelaterade händelser (SRE) dvs. patologiska fakturer, strålbehandling mot skelettmetastaser, skelettkirurgi och kompression av ryggmärgen.

I en systematisk översikt har resultatet från 9 studier med 2 891 patienter med skelettmetastaserad bröstcancer ingått i jämförelser av bisfosfonatbehandling med placebo eller ingen bisfosfonat [1296]. Bisfosfonater minskade risken för SRE men även skelettrelaterade smärtan (i 6 av 11 studier), medan man i 3 av 5 studier kunde se en förbättrad livskvalitet. Man kunde dock inte se någon skillnad avseende total överlevnad.

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. Man fann också liknande resultat: att en deeskalering med längre tid till infusion var minst lika effektiv med tätare infusioner [1297-1299].

I tre studier med 2 345 patienter med skelettmetastaserad MBC var denosumab något mer effektivt än zoledronat för att minska risken för SRE, med en 22 % relativ minskning utan någon skillnad beträffande överlevnad [1296].

Zoledronsyra ger oftare njurpåverkan medan denosumab oftare ger hypokalcemi. Båda preparaten ger en ökad risk för osteonekros i käken och därför rekommenderar man tandläkarbedömning för undersökning och förebyggande sanering av eventuell patologi i käkarna innan behandlingen inleds. 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 [1300]. En nytta-riskanalys bör genomföras där man tar hänsyn till risk för skelettrelaterade händelser, biverkningar, patientens allmäntillstånd och förväntad överlevnad.

Med tanke på risken för en rebound-effekt avseende benmineralhalten som man har noterat efter att man avslutar denosumab-behandling och att den

verkar resultera i en ökad frakturfrekvens, rekommenderar man att fortsätta med bisfosfonatbehandling efter avslutad denosumabbehandling för att undvika den potentiella snabba benförlusten [1301].

19.8 Behandlingsstrategier vid oligometastatisk sjukdom

Rekommendationer

- Lokalbehandling (kirurgi eller SABR eller radiofrekvensbehandling) rekommenderas generellt inte eftersom evidensläget för lokalbehandling av lokalisationer annan än CNS är lågt. En randomiserad studie som inkluderade olika cancertyper var positiv medan den enda randomiserade studien dedikerad till bröstcancerpatienter var negativ.

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 (+++)
- För metastalokaler utanför CNS finns två randomiserade studier med motstridiga resultat om eventuella nyttan av stereotaktisk ablativ strålbehandling (SABR) varför inklusion i studier är viktigt (++).

19.8.1 Bakgrund

Begreppet oligometastaser ses som ett mellanting mellan lokal botbar sjukdom och en generaliserad cancer med begränsad överlevnad (definieras enligt ABC-konsensusriktlinjerna som 1–5 metastaser med begränsad volym inte nödvändigtvis i ett organ [1124]). Man skiljer på äkta oligometastatisk bröstcancer (OMBC), inducerad OMBC (generaliserad sjukdom som efter behandling minskar till ett fåtal metastaser) och återkommande OMBC (tidigare OMBC som gått i komplett remission och som återkommer) där den första gruppen har bäst prognos [1302]. Det här avsnittet fokuserar på äkta OMBC, dvs. återfall eller *de novo*-metastatisk bröstcancer med 1–5 metastaser i 1–2 organ.

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.

Undersökningar som talar för en positiv effekt av lokalbehandling 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 [1303, 1304]. Det finns ett flertal fas 2-studier som undersökt kirurgisk intervention vid OM framför allt av lever- men också lungmetastaser. Detta är oftast studier genomförda på en klinik och har ofta mycket kort uppföljningstid [1304]. Det vetenskapliga värdet bedöms därför som lågt och ligger inte till grund för behandlingsrekommendationer. På motsvarande sätt finns ett flertal fas 2-studier som undersökt effekten av SABR vid OMBC som också har ett lågt bevisvärde [1304].

19.8.2 Randomiserade studier

En mindre randomiserad fas 2-studie (COMET-studien) med totalt 99 inkluderade patienter, varav endast 18 med bröstcancer, med oligometastas vid återfall har publicerats [1305]. Patienterna hade att flertal cancersjukdomar (bröst-, prostata-, kolorektal-, lungcancer, njurcancer) 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 [1306]. Man fann inte några nytillkomna allvarliga sena biverkningar med tillägget av SABR och det var ingen skillnad i livskvalitet mellan behandlingsgrupperna.

NRG-BR002-studien presenterades på ASCO 2022. Denna studie inkluderade 125 patienter med OMBC som randomiserades 1:1 till systemisk behandling eller systemisk behandling + lokalbehandling (SABR eller kirurgi). 60 % av patienterna hade 1 metastas och 79,2 % var ER+/HER2-negativa. Resultaten visade ingen förbättring av vare sig PFS eller OS för gruppen som fick lokalbehandling: PFS (experimentell grupp vs kontrollgrupp, HR 0,92, 95 % KI 0,71–1,17) och OS (HR 1,23, 95 % KI 0,63–2,39) [1307]. Således finns det motstridiga resultat med den positiva COMET-studien och den negativa

NRG-BR002-studien, och större randomiserade fas 3-studier för patienter med OMBC efterfrågas.

19.8.3 Säkerhet vid stereotaktisk ablativ strålbehandling

Den mest omfattande presentationen av SABR-relaterad toxicitet kommer från en prospektiv registerbaserad, enarmad observationsstudie från England. Studien inkluderade 1 422 patienter som fick SABR för extrakraniella OM (1–3 metastaser) från flera typer av cancer, varav 78 bröstcancerpatienter. Mediantiden för uppföljning var 13 månader (IQR 6–23). Total överlevnad var 92,3 % (95 % KI 90,5–93,9) efter 1 år och 79,2 % (76,0–82,1) efter 2 år. Den vanligaste grad 3-biverkningen var trötthet (28 [2,0 %] av 1 422 patienter) och den vanligaste allvarliga (grad 4) händelsen var förhöjda leverenzymer (9 [0,6 %]). Inga behandlingsrelaterade dödsfall rapporterades. Sammanfattningsvis tolkas SABR som en behandling med låg toxicitet [1308].

19.8.4 Sammanfattning

Sammanfattningsvis är systemisk behandling grundbehandlingen vid OMBC medan värdet av tillägg med lokalbehandling (kirurgi, SABR eller strålbehandling) är oklar och rekommenderas därför inte generellt.

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.
- Män med bröstcancer är överrepresenterade avseende ffa *BRCA2*, varför män med bröstcancer och deras familjer bör erbjudas utredning med ärftlig bröstcancerpanel.

Kirurgisk behandling

- Kirurgiska principer för bröstcancer hos kvinnor (Kapitel 13 Kirurgisk behandling) 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.

Onkologisk behandling

- Behandlingsprinciper för postoperativ strålbehandling vid bröstcancer hos kvinnor (se Kapitel 14 Postoperativ strålbehandling) appliceras även vid bröstcancer hos män.
- Vid ER-positiv bröstcancer hos män rekommenderas i första hand TAM i 5 år. TAM bör ges i 10 år till de män som har en tumör med högriskfaktorer enligt samma rekommendationer som vid bröstcancer hos kvinnor.
- AI som tilläggsbehandling ensamt är suboptimal behandling för män, om man inte kombinerar med GnRH-analoger.
- Abemaciklib i två år som utökad adjuvant behandling rekommenderas till män enligt samma rekommendation som vid bröstcancer hos kvinnor.
- Vid högriskbröstcancer hos män rekommenderar man inte postoperativ behandling med bisfosfonater eller denosumab. 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 se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling.

- Vid ER-positiv spridd bröstcancer hos män som planeras för behandling med AI rekommenderar man i första hand att kombinera med GnRH-analog. AI som singelbehandling kan också övervägas, men man rekommenderar tät uppföljning med tanke på risk för suboptimal effekt.
- CDK 4/6-inhibitors kan användas hos män med ER-positiv bröstcancer enligt rekommendationer för kvinnor med bröstcancer. CDK 4/6-hämmare kan kombineras med antingen tamoxifen eller aromatashämmare plus GnRH-analog, beslutet baseras på tidigare given behandling och biverkningsprofil.
- Fulvestrant kan vara ett behandlingsalternativ vid senare linjer vid ER-positiv spridd bröstcancer hos män. Vid PIK3CA-mutation kan man överväga kombination av fulvestrant plus alpelisib.

Uppföljning

- Samma uppföljningsprinciper som vid bröstcancer hos kvinnor rekommenderas även vid bröstcancer hos män, se Kapitel 27 Uppföljning med följande undantag:
  - Uppföljning med mammografi rekommenderas generellt inte hos män.
  - Uppföljning med mammografi rekommenderas hos män efter sektorresektion enligt samma principer som vid bröstcancer hos kvinnor.
  - Uppföljning med mammografi kan övervägas hos män med *BRCA1/2*-mutation om de inte har genomgått bilateral mastektomi.

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 ärftlig bakgrund vid bröstcancer hos män, och därför rekommenderar man alltid en genetisk utredning i dessa fall och i familjer där det förekommer sådana fall (se Kapitel 7 Ärftlighet). Minst 10 % av män med bröstcancer har en germline *BRCA2*-mutation [1309-1312]. Livstidsrisken för män att få bröstcancer vid konstaterad *BRCA2*-mutation har i en stor studie som inkluderat individer från familjer med dokumenterat ärftlig bröstcancer uppskattats till 3,8 % upp till 80 års ålder, motsvarande siffra för *BRCA1* var 0,4 % [78]. Förutom *BRCA2*-mutationer har även mutationer i andra gener som ATM, CHEK2 och *PALB2* visat en koppling till ökad risk för bröstcancer hos män [78, 1313].

Det finns epidemiologiska och kliniska skillnader mellan och bröstcancer hos kvinnor och 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) [1314-1316]. 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 behandlingsstrategier, eller om dessa skillnader närmare speglar att bröstcancer hos män representerar en äldre population som oftast har flera andra sjukdomar [1314, 1317].

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 [1124, 1318].

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 män med bröstcancer över tid [1315, 1319]. Inkludering av män med bröstcancer tillsammans med kvinnor i stora randomiserade bröstcancerstudier är viktigt för att i möjligaste mån samla evidens om nya behandlingar och deras effekt vid bröstcancer även hos män. 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

Kardioonkologi

Olika cancerbehandlingar kan relateras till olika typer av kardiovaskulär toxicitet via olika mekanismer. Kardiovaskulär toxicitet är en av de mest kända långtidsbiverkningarna av bröstcancerbehandlingen. Hjärtdysfunktion är ledande riskfaktor för mortalitet bland bröstcanceröverlevare [1320].

Cancerbehandlings-relaterad kardiovaskulär dysfunktion (CTRCD) innefattar både myokardskada och hjärtsvikt till följd av onkologisk behandling. Vid utveckling av CTRCD (tabell 5), rekommenderas kontakt med kardiolog för insättning av kardiologisk medicinering (figur 15).

Denna grupp av patienter kräver ett unikt intresse och expertis hos vårdgivare, både från onkologiskt och kardiologiskt håll vilket har lett till bildandet av en ny disciplin: Kardioonkologi, är ett nytt område med begränsat antal randomiserade placebokontrollerade studier, så evidensgraden är skiftande. Dock är risken för hjärttoxicitet signifikant och riskbedömning inför start av potentiell hjärttoxisk bröstcancerbehandling ej försumbar. Behandling med potentiell hjärttoxiska läkemedel, såsom antracykliner och trastuzumab/pertuzumab, var förknippad med mer är 2 gånger ökad risk för hjärtdysfynktion (HR 2.35, 95% CI 1.25 - 4.4) [1321]. Nedanstående rekommendationer baseras på befintlig evidens och de kardioonkologi-riktlinjerna som publicerades 2022 av den Europeiska Kardiologföreningen (ESC) [1322], framför allt de starkaste rekommendationerna (klass I) och med intentionen att anpassa dem efter svenska förutsättningar.

Rekommendationer

- Patienter med bröstcancer bör genomgå en riskvärdering innan potentiell kardiotoxisk cancerbehandling påbörjas (+++).
- Patienter som ska behandlas med HER2-riktade antikroppar bör genomgå bilddiagnostik inför start av behandlingen (+++), i första hand med Ekokardiografi (+++).
- Hjärtmonitorering under behandlingen kan övervägas och bör avgöras både av typen av behandling som ges och av patientens riskprofil (+++).
- Om tidigare odiagnostiserad kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer upptäcks före, under eller efter avslutad onkologisk behandling, kan dessa tas om hand enligt lokala rutiner, antigen från ansvarig onkolog

eller med remiss till lämplig mottagning (hjärtmottagning, medicinmottagning eller primärvården).

- Vid nydiagnosisterad hjärtsvikt (symtomatisk CTRCD) eller grav/måttlig asymtomatisk CTRCD rekommenderas insättning av sedvanlig hjärtsviktsbehandling (++++). Vid asymtomatisk lindrig nedsättning av vänsterkammarfunktionen kan insättning av ACE-hämmare/ARB och betablockare övervägas (se figur 15) (++).
- Under behandling med ribociclib, bör EKG kontrolleras vid baseline, dag 14 resp 28 av 1:a behandlingscykel (+++).

21.1 Riskvärdering

En kardiovaskulär riskvärdering bör övervägas hos alla patienter med bröstcancer innan en potentiellt kardiotoxisk cancerbehandling påbörjas [1323] (tabell 4). Tidig evaluering av kardiovaskulära risker är viktigt för att individanpassa behandlingen, erbjuda förebyggande åtgärder och diskutera med patienten om levnadsvanor [1324] såsom rökning och fysisk aktivitet [1322]. Följande rekommendationer baseras på att tidig upptäckt och behandling av kardiovaskulära riskfaktorer minskar risken för utveckling av kardiovaskulära komplikationer av behandling.

1. Klinisk värdering (görs inför behandlingsstart och vid återbesöken).

- anamnes (kardiella symtom, tidigare kardiovaskulär sjukdom, hereditet, tidigare kardiotoxisk behandling, livsstil)
- status med längd, vikt, BMI och blodtrycksmätning

2. EKG

- kan tas inför behandlingsstart för patienter som planeras för antracykliner, anti-HER2-medicinering eller checkpointhämmare och därefter beroende på behandlingstyp och risk för hjärttoxicitet
- vid behandling med ribociclib rekommenderas rutinmässigt EKG för QTc-beräkning vid baseline och cykel 1 dag 14 (C1d14).
- patologiskt EKG bör diskuteras med kardiolog.

3. Labprover

- tas inför behandlingsstart
  - metabola markörer i selekterade fall (lipider, blodsocker, HbA1c)
- kan övervägas inför behandlingsstart för patienter som planeras för antracykliner, anti-HER2-medicinering eller checkpointhämmare och därefter beroende på behandlingstyp och risk för hjärttoxicitet
  - kardiella biomarkörer (troponin, proBNP)*
  - förhöjda värden bör diskuteras med kardiolog

** Rekommendationer kring biomarkörer baseras mest på expertconsensus (1, 2, 3). En metanalys visade att patienter med stegrat troponin under cancerbehandling hade ökad risk för vänsterkammardysfunktion [1325-1327].*

4. Bilddiagnostik

- bedömning av hjärtfunktion för patienter som planeras för antiHER2-medicinering och högriskpatienter (känd kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer, se tabell 6) som planeras för antracykliner eller immuncheckpointhämmare
- uppskattas i första hand med LVEF*, och strain (GLS)** om tillgängligt
- modalitet
  - ekokardiografi i första hand (GLS och andra tillstånd, t.ex. klaffvitier, kan bedömas)
  - i andra hand MUGA eller MR
  - vid upprepade undersökningar rekommenderas samma modalitet.

** Left ventricular ejection fraction (LVEF) är den ekokardiografiska markören som används för bedömning av vänster kammares systoliska funktion. Kliniskt signifikant minskning definieras som:*

- LVEF minskning till < 50 %
- LVEF minskning > 10 % fr.o.m baseline (framför allt om LVEF blir < 50 %).

*** 2D global longitudinell strain (GLS) visar myokardiets täjningsförmåga. Jämfört med LVEF, är GLS en känsligare markör för subklinisk vänsterkammardysfunktion (dvs. vänsterkammardysfunktion innan symtom utvecklas). GLS sjunker ofta innan man ser en minskning av LVEF. En relativ minskning av GLS över > 15 % jämfört med baseline anses som klinisk signifikant.*

Tabell 5. Baseline riskbedömning för bröstcancerbehandlingar med risk för kardiovaskulär toxicitet.

Behandlings-typ	Baseline riskbedömning						Monitoring		
	Anamnes	EKG	EKO/ MUGA	Biomarkörer (Troponin)	Lipider	Hb-A1c	EKG	EKO	Bio-markörer
Antracykliner	Alla	Alla	Alla med högrisk	Alla med högrisk	Alla med högrisk	Alla med högrisk	Enligt riskklass-ificering		
Anti-HER2	Alla	Alla	Alla	Högrisk samt låg-medelrisk efter antracykliner och inför anti-HER2	–	–	–	Regel-bundet, se text	
CDK4/6, Ribociclib	Alla	Alla	–	–	–	–	C1D14	–	–
Checkpoint-hämmare	Alla	Alla	Högrisk	Alla		Alla			
Kapecitabine	Alla	alla	–	–	Alla	Alla	–	–	–
Endokrin behandling	Alla	–	–	–	Alla	Alla	–	–	–

21.2 Antracykliner

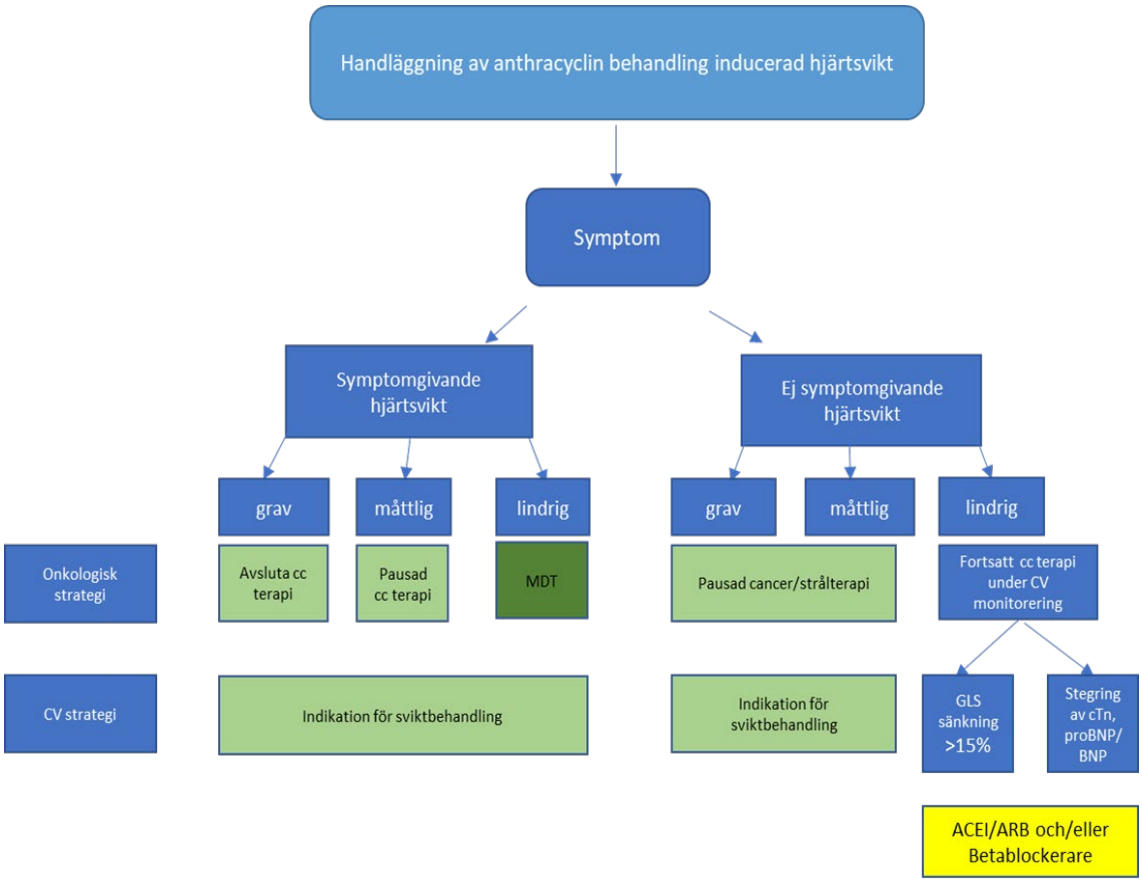
Antracyklinbehandling ger risk för hjärtsvikt. Risken är dosrelaterad, och ökar vid kombination med andra behandlingar, t.ex. strålbehandling mot vänster torax och/eller HER2-blockad samt hos individer med kardiovaskulära riskfaktorer eller etablerad hjärt-kärlsjukdom [1328].

Max livstids kumulativ dos för doxorubicin är 450 mg/m^2 och för epirubicin 900 mg/m^2, men lägre doser gäller vid riskfaktorer.

Tabell 6. Indelning av CTRCD.

Cancer-terapi relaterad hjärtdysfunktion		
Symptomatisk	Mycket Uttalad	Behov av inotropi, mekanisk cirkulation eller hjärt-transplantation
	Uttalad	Kräver inneliggande vård för hjärtsvikt
	Måttlig	Behov för optimering av hjärtsviktsbehandling och/eller diuretika
	Lindrig	Stabil hjärtsvikt, ingen optimering av hjärtsvikts-behandling krävs
Asymptomatisk	Uttalad	Nytillkommen sänkning av LVEF till < 40%
	Måttlig	Nytillkommen LVEF sänkning med ≥ 10 % till LVEF 40–49 % med/eller utan nytillkommen relativ GLS minskning med > 15 % från baseline eller ökning av kardiella biomarkörer över den övre normalgränsen.
	Lindrig	LVEF ≥ 50 % och nytillkommen relativ GLS minskning med > 15 % och/eller nytillkommen ökning av kardiella biomarkörer.

Figur 15. Handläggning av CTRCD.



21.2.1 Riskbedömning och monitorering

Inför start av antracyklinbehandling rekommenderas att alla patienter genomgår en kardiovaskulär riskbedömning, förslagsvis enligt tabell 4.

Baserat på riskfaktorer (HFA-ICO rekommendationer), stratifieras patienterna i fyra riskgrupper, enligt tabell 6. För patienter med mycket hög eller hög risk bör man överväga onkologisk behandling utan antracykliner, alternativt eftersträva monitorering med biomarkörer inför varje kur och ekokardiografi inför varannan kur, samt 3 och 12 månader efter avslutad behandling.

Tabell 7. Riskfaktorer och riskstratifiering inför behandling med antracykliner.

A. Riskfaktorer	Mycket hög riskfaktor	Hög riskfaktor	Medelhög riskfaktor 1 poäng	Medelhög riskfaktor 2 poäng
Hjärtsvikt, kardiomyopati	x			
Klaffsjukdom		x		
Kranskärlssjukdom		x		
LVEF < 50 %		x		
LVEF 50–54 %				x
Förhöjt troponin			x	
Förhöjt pro-BNP			x	
Ålder > 80 år		x		
Ålder 65–79				x
Hypertoni > 140/90 eller medicinering			x	
Kronisk njursvikt (eGFR < 60)			x	
Diabetes			x	
Tidigare exponering för antracykliner		x		
Tidigare strålbehandling mot hjärtat		x		
Tidigare cytostatika ej antracykliner			x	
Rökare			x	
Obesitas BMI > 30			x	
B. Riskstratifiering				
Mycket hög risk:	Någon mycket hög riskfaktor			
Hög risk:	Någon hög riskfaktor eller ≥ 5 poäng medelhög			
Mellanrisk:	2–4 poäng medelhög riskfaktor			

21.2.2 Långtidsuppföljning (> 1 år)

ESC-riktlinjer rekommenderar långtidsuppföljning av alla patienter som har behandlats med antracykliner, där regelbunden bedömning med bilddiagnostik (EKO) och biomarkörer rekommenderas till hög- och mycket hög risk-individer, men evidensen för detta är mycket begränsad vilket gör att en allmän rekommendation försvåras. Bedömning om behov av långtidsuppföljning för kardiell toxicitet kan dock göras på individnivå. Exempel på patienter som kan behöva långtidsuppföljning, med klinisk bedömning och, vid behov, kardiella biomarkörer:

- Individer som bedömdes som högrisk eller mycket högrisk vid diagnos, t.ex. patienter med flertal kardiovaskulära riskfaktorer eller etablerad kardiovaskulär sjukdom.
- Höga antracyklindoser.
- Konstaterad hjärttoxicitet under behandlingen.

21.3 Anti-HER2-behandling

Hjärttoxicitet orsakad av trastuzumab och de övriga anti-HER2-behandlingarna anses vara dosberoende och reversibel vid uppehåll av behandling. Hos 10–15 % kan anti-HER2-behandlingar leda till CRTCD, och till mindre andel (< 10 %) [1329] till hjärtsvikt [1330-1332]. Kombinationsbehandling med antracykliner ökar risken för CRTCD. Därför rekommenderas sekventiell användning (antracykliner följt av taxaner och anti-HER2-medel).

Inför start av anti-HER2-behandling bör patienter genomgå en kardiovaskulär riskbedömning, enligt tabell 4.

21.3.1 Monitorering

- Bilddiagnostik (ekokardiografi) var tredje månad under behandlingen. Hos lågriskpatienter kan kontrollerna glesas ut t.ex. var 6:e månad.
- Vid metastaserad bröstcancer bör en individuell bedömning avseende frekvensen av EKO och/eller biomarkörkontroller göras.

21.4 Kapecitabine

Kapecitabine kan leda till kardiovaskulära biverkningar såsom angina pectoris, ischemi-förändringar på EKG, hjärtinfarkt (ibland med normala kranskärl) samt även ovanligare biverkningar som Takotsubo och arytmier. Kranskärlspasm och skada på endotelet anses vara mekanismerna bakom dessa biverkningar. Riskbedömning (inklusive blodtryckskontroll, lipider, HbA1c, EKG) och omhändertagande av kardiovaskulära riskfaktorer innan behandlingsstart är av stor vikt men inget specifikt monitoreringsschema rekommenderas utan man får utreda vid symtom.

21.5 Endokrin behandling

Tamoxifen ökar risken för tromboemboliska episoder och rekommenderas därmed inte hos patienter med trombofili eller tidigare anamnes för oprovocerade tromboser [1333]. Aromatashämmare kan öka risken för dyslipidemi, hypertoni, hjärtsvikt, hjärtinfarkt och angina pectoris [1333-1336].

- Riskbedömning inför behandlingsstart inkluderar klinisk värdering med anamnes inklusive anamnes för tidigare trombos och status (inklusive blodtryck). Metabola markörer (lipider, HbA1c) kan övervägas.
- Under behandling med aromatashämmare kan kontroll av blodtryck och metabola markörer (lipider, HbA1c) göras vid kliniska kontroller hos högriskindivider, förslagsvis två och fem år efter start av behandlingen.

21.6 CDK 4/6-hämmare

CDK 4/6-hämmaren ribociclib kan orsaka QT-förlängning [1337].
Hos patienter som löper betydande risk att utveckla QT-förlängning bör riskerna/fördelarna med ribociclib diskuteras.

- Den initiala riskbedömningen inkluderar genomgång och justering av läkemedelslistan samt kontroll av elektrolyter (kalium). Administrering av ribociclib bör undvikas i kombination med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet t.ex. tamoxifen, eller starka CYP3A-hämmare.
- EKG bör kontrolleras enligt tabell 4.

21.7 Checkpointhämmare

Användningen av checkpointhämmare har lett till stora behandlingsframgångar, men allvarliga immun-relaterade toxiciteter kan uppkomma. Myokardit utvecklas tidigt efter start av behandlingen (oftast inom de första 30 dagarna) och är en potentiellt allvarlig komplikation med dödlighet upp till 30 %. Hög ålder, kvinnligt kön, tidigare kardiovaskulär sjukdom, kombinationsbehandling med två checkpointhämmare och annan immun reaktion (t.ex. myosit) ökar risken för myokardit. Mer information finns i RCC:s kunskapsstödsdokument Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare, avsnitt 4.7 Myokardit.

KAPITEL 22

Handläggning av speciella kliniska situationer

Rekommendationer

Lokoregionalt återfall (systemisk onkologisk behandling)

- Preoperativ behandling rekommenderas i första hand för HER2-positiva eller trippelnegativa återfall enligt samma principer som vid primär bröstcancer, liksom vid in-operabilitet eller potentiella svårigheter att nå kirurgisk radikalitet.
- Postoperativ behandling med cytostatika rekommenderas enligt samma principer som vid primär bröstcancer med undantag av att genexpressionsanalyser inte kan ligga till grund för behandlingsval vid luminala tumörer eftersom evidens för prognostiskt/prediktivt värde av testning i denna situation saknas.
- Postoperativ behandling med antiendokrin behandling rekommenderas enligt samma principer som vid primär bröstcancer, men oavsett återfallets storlek och grad/Ki67.
- Postoperativ behandling med bisfosfonater rekommenderas inte generellt, utan som en del av behandling mot osteoporos.

Borderline och malign phyllodestumörer

- Kirurgisk extirpation av tumören med mål att uppnå ≥ 1 cm kirurgisk marginal är standardbehandling. Man behöver dock inte gå vidare med re-operation om bröstbevarande kirurgi är radikal, men med marginal < 1 cm. Mastektomi får väljas om bröstbevarande kirurgi inte är tekniskt möjligt.
- Ingen stagingprocedur i axillen behövs eftersom phyllodestumörer sällan ger spridning till regionala lymfkörtlar.
- Postoperativ strålbehandling rekommenderas till patienter med borderline eller malign phyllodestumör där den kirurgiska marginalen på minst 1 cm inte kan uppnås. Den rekommendationen gäller oavsett typ av kirurgi.

- Postoperativ strålbehandling kan också övervägas till patienter som opererats med bröstbevarande kirurgi för borderline eller malign phyllodestumör även när kirurgisk marginal på minst 1 cm uppnåtts.
- Postoperativ cytostatikabehandling eller endokrin behandling är inte aktuell vid phyllodestumör.
- Vid lokalt återfall rekommenderas i första hand kirurgisk extirpation med antingen lokal excision eller mastektomi, följt av strålbehandling om detta inte tidigare har givits.
- Vid spridd sjukdom rekommenderas behandling i enlighet med behandlingsprinciper för mjukdelssarkom.

Pagets sjukdom

- Vid Pagets sjukdom utan kliniska, radiologiska eller histopatologiska tecken till underliggande malignitet är central sektorresektion med borttagning av mamill-areola-komplex följt av postoperativ strålbehandling ett rimligt behandlingsalternativ i stället för mastektomi. Även vid en underliggande in situ och/eller invasiv malignitet är bröstbevarande kirurgi möjligt om radikalitet kan uppnås. Axillingrepp för staging fordras endast vid invasivitet.
- Vid Pagets sjukdom utan underliggande malignitet rekommenderas inte någon postoperativ systemisk adjuvant behandling.

Ockult bröstcancer (axillär lymfkörtelmetastas av bröstcancer med ockult bröstcancer)

- Utredning av ockult bröstcancer bör innehålla mammografi, ultraljud och MRT bröst samt fjärrmetastasutredning med DT torax-buk.
- Primärbehandling är axillutrymning följt av strålbehandling mot bröst och axill. Preoperativ behandling är förstahandsval i enlighet med rekommendationer vid fixerade inoperabla lymfkörtlar samt körtelmetastaserad trippelnegativ eller HER2-positiv bröstcancer.
- Om strålbehandling mot bröstet inte kan ges kan mastektomi vara ett alternativ för den lokala behandlingen av det ipsilaterala bröstet.

Inflammatorisk bröstcancer

- Vid klinisk misstanke om inflammatorisk bröstcancer bör utredningen innehålla trippeldiagnostik och fjärrmetastasutredning.
- FDG PET-DT är förstahandsval för staging men DT torax-buk-bäcken är ett alternativ om tillgång till FDG PET-DT saknas.
- Preoperativ systemisk onkologisk behandling ges i enlighet med principerna för icke-inflammatorisk bröstcancer. Eskaleringsstrategier (var god se nedan) bör övervägas om patientens allmäntillstånd tillåter.

- Vid utebliven effekt under preoperativ behandling bör försök göras med byte av systemisk behandling. Vid progress på två olika preoperativa behandlingslinjer preoperativt bör man överväga preoperativ strålbehandling.
- Vid operabel sjukdom rekommenderas efter preoperativ behandling operation med mastektomi och axillutrymning oavsett behandlingsrespons. Direktrekonstruktion är kontraindicerat vid inflammatorisk bröstcancer.
- Lokoregional strålbehandling (mot bröstkorg och lymfkörtelstationer nivåer I-IV och parasternala lymfkörtlar) rekommenderas till alla patienter efter kirurgi.
- Postoperativ systemisk onkologisk behandling rekommenderas i enlighet med principerna för icke-inflammatorisk bröstcancer.

Tumörer med sällsynt histologi

Luminal-lika histologiska subtyper med god prognos

- För patienter med morfologiska (t.ex. tubulär) och biomarkörmässiga lågrisktumörer utan lymfkörtelmetastaser (NHG1 och Ki67-låggrupp) bör man avstå från cytostatikabehandling eftersom nyttan är mycket begränsad. Man kan också avstå från postoperativ antihormonell behandling vid pT1a och T1b tubulär eller mucinös bröstcancer.

Trippelnegativa histologiska subtyper med god prognos

- Vid apokrin trippelnegativ bröstcancer kan man avstå från cytostatikabehandling vid T1-2N0-sjukdom.
- Man bör avstå från cytostatikabehandling vid klassisk adenoidcystisk samt sekretorisk trippelnegativ bröstcancer om tumören inte är lokalt avancerad.

Trippelnegativa histologiska subtyper med sämre prognos

- Vid primär neuroendokrin bröstcancer är det viktigt att under utredningen utesluta att tumören i bröstet är en metastatisk lesion från ett primärt småcelligt carcinom på annan lokal. Principer för kirurgisk och onkologisk behandling (inkl. val av cytostatikaregim) är samma som vid behandling av duktal trippelnegativ bröstcancer.
- Vid metaplastisk bröstcancer rekommenderas samma principer som vid behandling av duktal trippelnegativ bröstcancer med övervägande av eskaleringsstrategier i form av karboplatin-tillägg vid neoadjuvant/adjuvant behandling samt pembrolizumab neoadjuvant. Hos patienter med låggradig metaplastisk bröstcancer av adenoskvamös

eller fibromatös-lik typ kan man avstå från cytostatikabehandling om tumören inte är lokalt avancerad.

Kapitlet fokuserar på speciella kliniska situationer inom bröstcancer såsom ovanliga kliniska eller morfologiska subtyper, men också på systemisk behandling av lokoregionalt återfall. Kapitlet beskriver hur handläggningen av dessa speciella kliniska situationer skiljer sig från handläggning av en typisk bröstcancer. För behandlingsstrategier som inte skiljer sig hänvisas läsaren till respektive kapitel i vårdprogrammet.

22.1 Lokoregionalt återfall (inkl. kontralateralt regionalt återfall)

Utredning och kirurgisk behandling av lokoregionalt återfall beskrivs i kirurgikapitlet, medan information kring re-bestrålning efter kirurgi vid lokoregionalt återfall finns i SB-kapitel. I det här avsnittet beskrivs principer kring systemisk onkologisk behandling vid lokoregionalt återfall.

Det finns begränsat med randomiserad evidens kring systemisk behandling vid lokoregionalt återfall. I den randomiserade studien CALOR kunde man se att postoperativ cytostatikabehandling minskar risken för såväl återfall som död hos patienter med isolerade lokoregionala återfall, med att effekten är mer uttalad hos patienter med hormonreceptornegativa tumörer än hos de med hormonreceptorpositiva [1338]. I en annan randomiserad studie kunde man se att tamoxifen förlängde sjukdomsfri överlevnad efter kirurgi för lokoregionalt återfall jämfört med observation [1339].

Med tanke på risk för förnyat återfall efter kurativ behandling av lokoregionalt återfall rekommenderar man att följa samma principer beträffande preoperativ och postoperativ behandling som vid primär bröstcancer [449].

En speciell klinisk situation är **isolerat kontralateralt regionalt återfall**, vilket traditionellt betraktats som spridd sjukdom (hematogen spridning från primärtumören). Men ny kunskap om abberant lymfdränage efter axillkirurgi och strålbehandling har visat att isolerade kontralaterala återfall snarare kan representera ett regionalt återfall [1340]. Nuvarande evidens kring behandling och prognos av isolerat kontralateralt regionalt återfall är begränsad [1341].

Vid klinisk misstanke om kontralateralt regionalt återfall rekommenderas utredning som vid ockult primär bröstcancer. Vid behandling av konstaterat isolerat lokoregionalt återfall rekommenderas:

- Vid trippelnegativ, HER2-positiv fenotyp eller fixerade inoperabla lymfkörtlar i första hand preoperativ medicinsk behandling.
- Axillutrymning följt av regional strålbehandling. Ingen lokal behandling mot brösten rekommenderas.
- Postoperativ behandling utifrån molekylär subtyp, se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling.

22.2 Phyllodestumör (borderline, malign)

Phyllodestumörer representerar ovanliga typer av fibroepiteliala tumörer med olika grader av biologisk aggressivitet från B3 lesioner med oklar malignitetspotential (se bilaga 3) till borderline eller maligna tumörer [1342]. I detta avsnitt beskrivs handläggning av borderline resp. malign phyllodestumör.

En phyllodestumör presenteras oftast antingen som ett fynd vid mammografi eller som en palpabel knöl [1343]. Utredning sker enligt principer för utredning av en knöl i bröstet. Histopatologisk diagnos med biopsi är hörnstenen i diagnosen. Det kan finnas svårigheter att histopatologiskt skilja fibroadenom och benign phyllodestumör men även benign och borderline tumör i corebiopsi men det är mindre svårt när det finns ökad stromal cellularitet och atypier som är typiska för borderline och maligna phyllodes tumörer [15].

Cirka 60–75 % av phyllodestumörer klassificeras som benigna, 15–20 % som borderline och 10–15 % som maligna [1344]. Det som skiljer borderline och maligna tumörer histopatologiskt är nivån av stromal cellularitet, atypier, antal mitoser (4–9 mitoser vs ≥ 10 mitoser per 10 HPF) samt stromal överväxt [1344].

Kirurgisk extirpation av tumören med mål att uppnå ≥ 1 cm kirurgisk marginal är standardbehandling för denna sjukdom [1345]. Man behöver dock inte gå vidare med re-operation om bröstbevarande kirurgi är radikal med marginal < 1 cm. Mastektomi får väljas om bröstbevarande kirurgi inte är tekniskt möjligt. Ingen staging procedur för lymfkörtelstatus i axillen behövs eftersom phyllodestumörer sällan ger spridning till regionala lymfkörtelstationer.

Postoperativ strålbehandling är studerad endast i retrospektiva studier, så evidensen i frågan är begränsad. Strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi vid borderline och malign phyllodes förefaller minska risken för lokalt återfall men påverkar inte risken för spridd sjukdom [1346].

Följande rekommendationer beträffande postoperativ strålbehandling vid phyllodestumörer föreslås:

- Behandlingen rekommenderas till patienter med borderline eller malign phyllodestumör där kirurgiska marginalen på minst 1 cm inte kunde uppnås av tekniska skäl. Den rekommendationen gäller oavsett typ av kirurgi.
- Behandlingen kan övervägas till patienter med borderline eller malign phyllodestumör med kirurgisk marginal på minst 1 cm som har blivit opererade med bröstbevarande kirurgi.

Standarddoseringsschema för bröstcancer (2,67 Gy x 15 fraktioner, total dos 40,05 Gy) rekommenderas även vid phyllodestumör.

Postoperativ cytostatikabehandling eller antiendokrin behandling rekommenderas inte.

Risk för lokalt återfall är cirka 13 % vid borderline och 18 % vid malign phyllodestumör [1347]. Sjukdomen brukar komma tillbaka inom 2 år från behandling och vid återfall finns det en risk för uppgradering från benign eller borderlinetumör till malign i cirka 25 % av fallen [1347]. Vid lokalt återfall rekommenderas i första hand lokal excision eller mastektomi följt av strålbehandling, om ej tidigare givet.

Vid spridd sjukdom är lungor vanligaste lokalisationen. Behandlingen har en palliativ intention och består av cytostatika enligt principer för behandling av sarkom (se Nationella vårdprogrammet för skelett- och mjukdelssarkom, kapitel 13).

Det finns inga evidensbaserade riktlinjer kring uppföljning av patienter med phyllodestumörer. Efter bröstbevarande kirurgi är det rimligt att följa patienten med mammografi årligen i minst fem år (efter mastektomi endast friska sidan). Man kan överväga klinisk kontroll var 6:e månad i 2 år (med tanke på ökad risk för återfall inom 2 år) och därefter kliniska kontroller årligen i 5 år.
För patienter med stor risk för fjärrmetastasering (t.ex. malign phyllodestumör > 5 cm i storlek) kan man överväga uppföljning med strålbehandling enligt rutiner vid låggradigt sarkom (hänvisning till Nationella vårdprogrammet för skelett- och mjukdelssarkom, kapitel 17).

22.3 Pagets sjukdom

Pagets sjukdom är en ovanlig klinisk manifestation av bröstcancer (1–3 % av nya bröstcancerfall [1348]). Den typiska kliniska bilden är ett persisterande rött, fjällande utslag eller sårbildning i mamillen som även kan engagera areola.

Lokala symtom i form av smärta, brännande känsla och/eller klåda förekommer ofta medan blodig sekretion kan förekomma ibland.

Vid klinisk missanke om Pagets sjukdom bör man gå vidare med lämplig diagnostik i form av hudstansbiopsi dels för att bekräfta diagnosen men också för att utreda underliggande malignitet. En underliggande malignitet (DCIS och/eller invasiv cancer) finns i upp till 90 % av fall med Pagets sjukdom [1348]. Hos cirka 50 % av patienter finns det en palpabel knöl, 20 % har mammografiska fynd talande för malignitet utan palpabel knöl medan i 20 % av fall finns det underliggande DCIS utan några kliniska eller radiologiska fynd [1348, 1349].

Hudstansbiopsi är avgörande för diagnos av Pagets sjukdom. Histologiskt ser man vid Pagets sjukdom maligna epiteliala celler epidermalt eller även subepidermalt. Tumörväxten ska inte blandas ihop med invasivt växande tumörceller. Trippeldiagnostik ska genomföras för att undersöka för underliggande malignitet. MR kan övervägas vid oklara fynd men den rekommenderas inte till alla patienter med Pagets sjukdom.

Behandlingsprinciper avseende både lokal och systemisk behandling vid Pagets sjukdom bör följa rekommendationer utifrån underliggande malignitet.

Vid Pagets sjukdom utan kliniska, radiologiska eller histopatologiska tecken till underliggande malignitet är central sektorresektion med borttagning av mamill-areola-komplexet följt av postoperativ strålbehandling ett rimligt behandlingsalternativ i stället för mastektomi [1350]. I den kliniska situationen behöver man inte genomföra något axillingrepp om man inte konstaterar invasiv bröstcancer på PAD. Om mastektomi planeras och med tanke på risk för ockult underliggande malignitet rekommenderas portvaktskörtelbiopsi. Vid Pagets sjukdom utan underliggande malignitet rekommenderas inte någon systemisk adjuvant behandling.

22.4 Ockult bröstcancer (axillär lymfkörtelmetastas av bröstcancer med ockult bröstcancer)

Ockult bröstcancer definieras som förekomst av lymfkörtelmetastasering som bedöms vara av bröstcancer-ursprung, men där någon primärtumör inte 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 [1351].

Om ingen primärtumör hittas i brösten, bör även carcinom utgånget från axillär accessorisk/ektopisk mammarvävnad övervägas. Alternativt kan en primär axillär svettkörtelcancer också komma i fråga differentialdiagnostiskt. En omfattande immunhistokemisk undersökning av den axillära cancermanifestationen ska utföras med syfte att försöka fastställa metastasens ursprung.

Primärbehandling är axillutrymning följt av regional strålbehandling i kombination med lokal behandling av det ipsilaterala bröstet. Preoperativ behandling är förstahandsval i enlighet med rekommendationer vid fixerade inoperabla lymfkörtlar samt körtelmetastaserad trippelnegativ eller HER2-positiv bröstcancer, se Kapitel 12 Preoperativ behandling. Det finns inga prospektiva studier avseende behandling av det ipsilaterala bröstet vid ockult bröstcancer. I en metaanalys av retrospektiva studier kunde man se att behandling av det ipilaterala bröstet med antingen mastektomi eller strålbehandling ledde till mindre risk för lokalt återfall jämfört med enbart axillutrymning [1352]. Man kunde också se att det inte finns någon skillnad i återfallsrisk om man erbjuder mastektomi eller strålbehandling mot bröstet [1352, 1353]. Att erbjuda både mastektomi och strålbehandling mot bröstkorgen verkar inte leda till bättre effekt och rekommenderas därför inte [1352, 1353].

En rimlig utrednings- och behandlingsplan vid förekomst av lymfkörtelmanifestation av vad som fenotypiskt (i H-E färgning) och immunhistokemiskt ser ut som en bröstcancer där man inte har ett uppenbart fynd i bröst är sammanfattningsvis:

i. MRT bröst i syfte att utesluta primärtumör som inte kan ses med konventionell bilddiagnostik. I det steget bör man överväga primärtumör utgången från axillär accessorisk/ektopisk mammarvävnad.
ii. FDG 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 behandling.
iv. Axillutrymning följt av regional strålbehandling.
v. Mot bröst: Antingen strålbehandling i adjuvant dos, eller mastektomi.

I övrigt ges postoperativ behandling utifrån molekylär subtyp, se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling.

22.5 Inflammatorisk bröstcancer

Inflammatorisk bröstcancer är en sällsynt (0,5 – 2 % av alla bröstcancerfall) och aggressiv bröstcancersubtyp med specifika kliniska egenskaper och sämre prognos [1354]. Diagnos ställs utifrån kliniska bilden och histologisk verifiering av invasiv bröstcancerväxt där de intravaskulärt belägna tumörcellstromber i papillära dermis förorsakar den typiska "inflammatoriska" kliniska bilden på bröstets hud. För att ställa diagnos av inflammatorisk bröstcancer rekommenderar man att använda Total IBC Score som baseras på 6 parametrar: tiden från start av symtom, svullnadens och rodnadens karaktär, status av bröstvårta, närvaro av intravaskulära tumörcelltromber på biopsi och utseende av bröstparenkymet på bilddiagnostik. En score på minst 25 ger en stark misstanke om inflammatorisk bröstcancer medan en score på minst 42 ska anses som en säker inflammatorisk bröstcancer [1355].

Inflammatorisk bröstcancer är per definition en lokalt avancerad sjukdom och således bör utredning och behandling anpassas till det. Utredningsmässigt bör patienten genomgå trippeldiagnostik med biopsi av axillen om det finns tecken till axillmetastasering samt fjärrmetastaseringsutredning. I en randomiserad studie av patienter med lymfkörtelmetastaserad bröstcancer som undersökte nyttan av FDG PET-DT jämfört med konventionell DT som staging, kunde man se att det fanns en viss nytta med FDG PET-DT hos patienter med lokalt avancerad bröstcancer inkl. inflammatorisk bröstcancer [1128].
FDG PET-DT är således förstahandsval för staging av patienter med inflammatorisk bröstcancer, men även DT torax-buk-bäcken kan göras om det inte finns tillgång till FDG PET-DT.

Avseende behandling rekommenderar man preoperativ systemisk onkologisk behandling i enlighet med principer som finns vid icke-inflammatorisk bröstcancer, se Kapitel 12 Preoperativ behandling. Eskaleringsstrategier bör övervägas om patientens allmäntillstånd tillåter.

- För luminal-lik bröstcancer: dostät taxan- och antracyklin-baserad cytostatika är förstahandsval.
- För HER2-positiv bröstcancer: dubbel HER2-blockad med cytostatika är förstahandsval.
- För trippelnegativ bröstcancer: karboplatin – paklitaxel följd av dostät EC90 eller vice versa med tillägg av pembrolizumab är förstahandsval.

Utvärdering av behandlingseffekt under preoperativ behandling följer samma principer som vid icke-inflammatorisk bröstcancer. Vid utebliven effekt under pågående preoperativ behandling bör man byta systemisk behandling.

Vid progress på två olika behandlingslinjer bör man överväga preoperativ strålbehandling.

Om sjukdomen bedöms operabel rekommenderar man mastektomi (inte hudsparande) och axillutrymning oavsett behandlingsrespons. portvaktskörtelbiopsi i denna situation är förenad med låg detektionsfrekvens och hög andel falskt negativitet, men det vetenskapliga underlaget är sparsamt [399]. Direktrekonstruktion är kontraindicerad vid inflammatorisk bröstcancer.

Postoperativ strålbehandling mot bröstkorgen och lymfkörtelstationer (nivåer I–IV plus parasternala lymfkörtlar) rekommenderas till alla patienter efter kirurgi. Strålbehandling enligt standarddoseringsschema rekommenderas. Boost rekommenderas enligt samma principer som vid icke-inflammatorisk bröstcancer, se Kapitel 14 Postoperativ strålbehandling.

Postoperativ systemisk onkologisk behandling rekommenderas i enlighet med principer för icke-inflammatorisk bröstcancer, se Kapitel 15 Postoperativ medicinsk behandling.

Uppföljning av patienter med inflammatorisk bröstcancer sker enligt principer för uppföljning av patienter med icke-inflammatorisk bröstcancer, se Kapitel 27 Uppföljning.

Vid avancerad eller metastaserad inflammatorisk bröstcancer rekommenderas systemisk onkologisk behandling utifrån molekylär subtypning och enligt rekommendationer för patienter med icke-inflammatorisk bröstcancer, se Kapitel 19 Behandling av metastaserad sjukdom.

22.6 Tumörer med sällsynt histologi

Förutom duktal och lobulär bröstcancer som utgör cirka 90 % av alla invasiva bröstcancrar finns olika sällsynta histologiska subtyper. Vissa av dessa subtyper har ett distinkt prognostiskt värde som kan skilja sig från prognosen baserad på molekylär subtyp. För dessa histologiska subtyper kan eskalerings- eller de-eskaleringsbehandlingsstrategier vara aktuella.

22.6.1 Luminal-lika morfologiska (t.ex. tubulär) och biomarkörmässiga lågrisktumörer

Morfologiska (t ex tubulär) och biomarkörmässiga lågrisktumörer utan lymfkörtelmetastaser (NHG1 och Ki67-låggrupp) har en mycket bra prognos som är bättre jämfört med grad I duktal bröstcancer [1356, 1357]. Dessa subtyper är inte sällsynta men de beskrivs i detta kapitel eftersom de har en god prognos som behöver tas i beaktande inför val av onkologisk behandling

[1358]. För patienter med tubulär luminal-lik bröstcancer bör man avstå från cytostatikabehandling eftersom nyttan med denna behandling är mycket begränsad [1359]. Avseende antiendokrin behandling anses den absoluta vinsten vara liten, och därför kan man med fördel avstå från denna behandling vid små tumörer (< 1 cm) oavsett den molekylära subtypningen.

22.6.2 Trippelnegativa histologiska subtyper med relativt god prognos

Apokrin trippelnegativ bröstcancer karakteriseras ofta av en högre expression av androgen-receptorer [1360]. Denna histologiska subtyp verkar ha bättre prognos än trippelnegativ bröstcancer av duktal histologi [1361, 1362]. Utifrån den goda prognosen och begränsad evidens kring nytta av cytostatikabehandling [1363] anses det rimligt att avstå från cytostatikabehandling vid T1-2N0-sjukdom. Kirurgisk behandling samt postoperativ strålbehandling följer samma principer som vid duktal trippelnegativ bröstcancer.

Klassiskt adenoid cystisk karcinom är en låggradig trippelnegativ bröstcancer med mycket bra prognos även om man behandlar sjukdomen endast med kirurgi [1364]. Utifrån den mycket goda prognosen anses neoadjuvant och adjuvant cytostatikabehandling inte behövas för denna histologiska subtyp om tumören inte är lokalt avancerad [1363]. Kirurgisk behandling samt postoperativ strålbehandling följer samma principer som vid duktal trippelnegativ bröstcancer. Däremot verkar den solid-basaloid adenoid cystisk karcinom har nytta av cytostatika därför rekommenderar man behandling som vid duktal trippelnegativ bröstcancer [1365].

Sekretorisk bröstcancer är en extremt sällsynt histologisk subtyp av trippelnegativ bröstcancer med distinkta egenskaper i form av en långsamt växande tumör med mycket god prognos [1366] där kirurgi utan onkologisk systemisk behandling är tillräcklig. Principer för kirurgisk behandling samt postoperativ strålbehandling är samma som vid duktal trippelnegativ bröstcancer. Andra trippelnegativa histologiska subtyper med relativt god prognos är acinärcellskarcinom, fibromatös-lik metaplastisk cancer, låggradig adenoskvamös karcinom och mukoepidermoid men hur den informationen skulle vägas in inför val av onkologisk behandling är oklar.

22.6.3 Trippelnegativa histologiska subtyper med sämre prognos

Neuroendokrin bröstcancer presenteras ofta histologiskt som småcellig karcinom och utgör cirka 3–10 % av extrapulmonella småcelliga karcinom [1367]. För att klassificera en tumör som primär neuroendokrin bröstcancer och inte bröstcancer med neuroendokrina drag bör minst 90 % av tumören bestå av en neuroendokrin komponent. Dessa tumörer är ofta trippelnegativa med en sämre prognos jämfört med trippelnegativ bröstcancer av duktal histologi [1368]. Under utredning är det viktigt att utesluta att tumören i bröstet är en metastatisk lesion från en primär småcellig karcinom från en annan lokalisation. Närvaro av DCIS eller invasiv bröstcancer av annan histologi stödjer diagnosen primär neuroendkrin bröstcancer. Principer för kirurgisk och onkologisk behandling är samma som vid behandling av trippelnegativ bröstcancer av duktal histologi. Det finns ingen evidens för att rekommendera användning av andra cytostatikaregimer (t.ex. etoposid-karboplatin) än dem som är standard vid bröstcancer.

Metaplastisk bröstcancer är en heterogen subtyp av bröstcancer med incidens som ligger mellan 0,5 % och 1 % av alla bröstcancerfall [1369]. Denna subtyp är oftast trippelnegativ, den har sämre prognos jämfört med trippelnegativ bröstcancer av duktal histologi [1370] och svarar sämre på cytostatikabehandling [1363]. I avsaknad av andra behandlingsalternativ rekommenderas att man följer samma principer som vid behandling av trippelnegativ bröstcancer med duktal histologi, medan eskaleringsstrategier i form av karboplatin-tillägg vid neoadjuvant eller adjuvant behandling samt pembrolizumab som preoperativ behandling bör övervägas. Undantag från dessa rekommendationer är patienter med låggradig metaplastisk bröstcancer av adenoskvamös eller fibromatös-lik typ där man avstår från cytostatikabehandling om tumören inte är lokalt avancerad. Kirurgisk behandling samt postoperativ strålbehandling följer samma principer som vid duktal trippelnegativ bröstcancer.

Behandlingsprinciper vid metastatisk metaplastisk bröstcancer är samma som vid duktal histologi med en stark rekommendation att använda hormon-baserad behandling som första linje (om tumören är positiv för PD-L1 eller CPS).

KAPITEL 23

Understödjande behandling

23.1 Tillväxtfaktorer (G-CSF)

Rekommendationer för tillväxtfaktorer (G-CSF) vid cytostatikabehandling

- För kurativt syftande cytostatikabehandling är adekvat dosintervall/dosintensitet av betydelse. Tillägg av G-CSF bör då ges till de patienter som riskerar förlängt dosintervall/dosintensitet på grund av neutropeni (++++).

Vid tillägg av G-CSF/GM-CSF vid cytostatikabehandling kan man ge högre cytostatikadoser/högre dosintensitet, men i allmänhet ger det inte någon överlevnadsvinst. 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 [1371]. G-CSF ger ofta upphov till biverkningar som led- och muskelvärk, trötthet, hosta, hudutslag och diarré.

23.2 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 NK-1-receptorblockerare och 5-HT3-blockerare (+++).
- Steroidbehandling rekommenderas mot akut och fördröjt illamående och kräkningar vid medel- eller högemetogen cytostatikabehandling (+++). 5-HT3-blockad efter dag 1 rekommenderas inte för behandling av fördröjt illamående.
- För patienter med högemetogen cytostatikabehandling (antracyklin-cyklofosfamidkombinationer, cisplatin) bör man använda en

kombination av NK-1-receptorblokcad och 5-HT3-receptorblockad (+++).

- Olanzapin (2,5)-5 mg po kan läggas till standard antiemetika mot akut och fördröjt illamående vid högemetogen cytostatika. +++
- I nationella regimbiblioteket på RCC:s webbplats finns ett stöddokument framtaget av den nationella arbetsgruppen för antiemetika.

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 NK-1-receptorblockerare [1345, 1372], speciellt hos yngre patienter. Dessa läkemedel är särskilt bra mot fördröjt illamående. Steroidbehandling inför behandling och dagarna efter behandling rekommenderas som tillägg till NK-1-receptorblockerare vid medel- eller högemetogena behandlingar [1373]. Olanzapin 2,5–5 (10) mg till natten dag 1–4 har visat en minskning av fördröjt illamående med 25-50 %. Vid medel eller lågemetogen behandling kan olanzapin ges om behandling med steroider vill undvikas. Med tanke på risk för biverkningar i form av trötthet och muntorrhet bör lägre doser (2,5–5 mg) eftersträvas [1374].

23.3 Behandling av östrogenbristsymtom

Rekommendationer

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

- Motion och akupunktur (++).
- Gabapentin eller SSRI/SNRI som venlafaxin, citalopram eller duloxetin kan prövas (+++). Paroxetin och fluoxetin bör undvikas vid samtidig tamoxifenbehandling (++).
- Klonidin kan användas men ger ofta svåra biverkningar vilket begränsar användandet (++).
- Alla så kallade naturpreparat ska undvikas till bröstcancerpatienter eftersom de kan innehålla östrogenliknande substanser (++).

Värmevallningar drabbar 65–85 % av kvinnor med bröstcancer med eller utan behandling [1375-1378]. Menopausal hormonbehandling (MHT) lindrar vallningar med 75 % jämfört med placebo [1379]. Tre randomiserade studier med MHT till kvinnor med bröstcancer har genomförts, varav två har visat en ökad risk för återfall [1380-1382]. 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 [1383]. Flera studier med akupunktur har utförts med olika typer av kontrollbehandlingar, men inga tydligt signifikanta förändringar kan uppvisas med aktiv akupunktur [1383, 1384].

SSRI-preparat har måttlig effekt på svettningar och vallningar [1385]. 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 idoser om 37,5–75 mg/dag visats ge 40–60 % mindre svettningar och vallningar jämfört med placebo. Liknande data finns för klonidin och gabapentin [1386-1389]. Det saknas långtidsstudier på samtliga ovan nämnda preparat.

Mer eller mindre uttalade biverkningar av läkemedel mot östrogenbristsymtom bör beaktas och kan begränsa användandet av de olika preparaten [1388].

Naturpreparat kan innehålla östrogenlika substanser och rekommenderas inte till bröstcancerpatienter.

23.4 Behandling av lokala östrogenbristsymtom

Rekommendationer för patienter som behandlas med AI

- Generellt, undvik om möjligt 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 (++).
- Rekommendera glidmedel vid samlag.
- Vid klåda, tänk på svampinfektion och bakteriell överväxt, remittera till gynekolog vid behov.
- Vid fortsatta besvär, överväg byte till TAM och därefter lokal behandling enligt rekommendationer för patienter som behandlas med tamoxifen.
- 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 (++).

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 undvikas (+++).

23.4.1 Bakgrund

Torra slemhinnor i underlivet är ett vanligt symtom hos kvinnor vid såväl cytostatikabehandling som antiöstrogen behandling för bröstcancer. 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 Kvinnor som står på AI och GnRH-analoger drabbas i större utsträckning av torra slemhinnor jämfört med dem som får TAM [1377].

23.4.1.1 Lokalbehandling med hormonella preparat

Lokal östrogenbehandling lindrar närmare 90 % av de lokala östrogenbristsymtomen efter klimakteriet [1390]. I en dansk retrospektiv kohortstudie på 8 461 kvinnor med HR+ bröstcancer som behandlats med tamoxifen eller AI, sågs ingen ökad mortalitet vid användning av lokalt verkande eller menopausalt östrogen. Bland de som behandlades med AI sågs en diskret riskökning för recidiv vid användning av lokalt verkande östrogen [1391]. I en svensk retrospektiv kohortstudie på 15 198 kvinnor med HR+ bröstcancer som behandlats med tamoxifen eller AI, identifierades 1262 kvinnor som dött av bröstcancer samt 12 620 matchade kontroller. I studien sågs ingen skillnad i mortalitet för den som använt lokalt verkande östrogen under den endokrina behandlingen. Inte heller sågs någon skillnad beroende på duration av östrogenbehandlingen [1392]. Utifrån dessa studier kan det anses säkert att använda lokalt verkande östrogen mot urogenitala biverkningar av tamoxifen och AI. Vid val av preparat rekommenderas i första hand östriol, se resonemang nedan.

23.4.1.2 Östriol

Östriol är ett lågpotent östrogen. Den biologiska aktiviteten är minst 10 gånger lägre jämfört med östradiol [1393, 1394]. 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 [1395], och har inte associerats med systembiverkningar. 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 [1396]. I en studie, Blissafe, randomiserades 61 patienter under pågående behandling med AI till antingen Blissel eller placebo [1397]. Man kunde se att Blissel var effektiv behandling mot torra slemhinnor utan att kunna se någon systemisk påverkan av FSH på grund av Blissel [1398]. Studien öppnar således möjlighet till att överväga Blissel till patienter under pågående AI behandling om behandling med östrogenfria preparat inte är tillräcklig.

23.4.1.3 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 [1399]. 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 [1400, 1401]. På grund av ovanstående avråds från kombinationen AI och lokal behandling med östradiol.

23.4.1.4 Lokalbehandling med icke-hormonella 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 [1402], dels hyaluronsyra som vagitorium, Repadina Plus, vilket också i en liten randomiserad studie visat effekt på vaginal atrofi och symtomlindring av vaginala besvär [1403]. 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.

KAPITEL 24

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Cancerrehabilitering är aktuell under hela processen från misstanke om sjukdom och framåt. Behovet bör bedömas regelbundet enligt strukturerade formulär.
- I de fall behov av rehabilitering ses bör patienten erbjudas rehabiliteringsinsatser som bör ingå i den skriftliga individuella vårdplanen.
- För ett optimalt omhändertagande av patienten är det viktigt med personlig kontinuitet gällande kontaktsjuksköterskor och läkare. När patienter byter vårdgivare är det viktigt med goda rutiner för muntlig överrapportering.

24.1 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 [1404]. Kvinnor med cancer har större risk för att utveckla psykologiska besvär som oro och depression jämfört med kvinnor som inte tidigare haft cancer [1405].

Ett flertal studier har visat att känslomässigt och socialt stöd upplevs vara betydelsefullt 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. Det är betydelsefullt att redan vid diagnosbesked bedöma patientens rehabiliteringsbehov för att tidigt identifiera och erbjuda rehabiliteringsinsatser. Det optimerar återgången till det vardagliga livet för patient och närstående.

Cancerrehabilitering är aktuell under hela processen från misstanke om sjukdom och framåt. Behovet bör bedömas regelbundet enligt strukturerade formulär. Närstående och patienter behöver upprepad information om vilka insatser som kan erbjudas. Se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

24.2 Kontaktsjuksköterska

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på sidan Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se.

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SOU 2009:11). Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för kontaktsjuksköterskans uppdrag. Läs mer på sidan Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se.

24.3 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. När nationell Min vårdplan finns ska den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Läs mer om Min vårdplan på sidan Min vårdplan på cancercentrum.se.

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på cancercentrum.se. Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdatering av innehåll i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

24.4 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.

24.4.1 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.

24.4.2 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 och digitala 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 eftersom hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

24.4.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

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 25

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 (++++).
- Fysisk aktivitet bör rekommenderas för att lindra symtom och biverkningar (+++).
- Skötsel av huden i behandlingsområdet bör rekommenderas för att förebygga och lindra hudreaktioner vid strålbehandling (+++).

25.1 Levnadsvanor

Levnadsvanorna bör uppmärksammas hos varje patient och patienten bör få personcentrerad information om levnadsvanor (tobak, alkohol, fysisk aktivitet, matvanor). Patienten bör delges information om levnadsvanor från Min vårdplan. Se även Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, kapitel levnadsvanor och egenvård samt fysiskt aktivitet och träning, Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling samt Nationellt kliniskt kunskapsstöd.

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.

25.2 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 (++).

25.3 Fysisk aktivitet

Den allmänna rekommendationen för fysisk aktivitet vid cancer bör tillämpas för patienter med bröstcancer, se kapitlet Fysisk aktivitet vid cancer i FYSS 2017, www.fyss.se samt Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

25.4 Egenvård

Vårdteamet bör i samråd kring cancerbehandling med patienten definiera de moment som lämpar sig för egenvård och individanpassa råden i Min vårdplan.

25.5 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [1406, 1407]. För mer info, se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

KAPITEL 26

Palliativ vård och palliativa 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 (++++).

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 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 [1408]. 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 [1409]. Upp till 40 % kan få en tillfällig smärtökning (pain flare) under några dagar. Denna smärta kan delvis förebyggas med kortikosteroider [1410].

För mer detaljerad genomgång av palliativ vård, se Nationellt vårdprogram för palliativ vård.

KAPITEL 27

Uppföljning

Sammanfattning och rekommendationer

- Kurativt syftande bröstcancerbehandling pågår ofta under lång tid och övergången mellan den aktiva behandlingsperioden och uppföljningen kan därför vara flytande. Aktiva rehabiliteringsåtgärder ska därför finnas tillgängliga redan under den aktiva behandlingsfasen.
- Patienten ska ha lättillgänglig och tydlig tillgång till adekvat kompetens som inkluderar medicinska, psykologiska, arbetsrelaterade och sociala aspekter. Sådan kontakt kan med fördel styras via bröstcancerorienterade kontaktsjuksköterskor (+++).
- Omhändertagandet ska inkludera uppföljning och hantering av biverkningar efter genomförda och pågående behandlingar. Det finns data som visar att uppföljningen kan göras av olika professionella utövare och på olika sätt (++).
- Patienter med tidigare bröstcancer ska erbjudas återbesök eller annan individuell kontakt vid symtom som inger misstanke om återfall eller biverkan av given behandling. (++)
- 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.
- Kontroller efter bröstcancerdiagnosen bör syfta till att upptäcka botbara lokoregionala återfall.
- Patienter med tidigare bröstcancer ska erbjudas en strukturerad bilddiagnostisk uppföljning under minst 5 år (++).
- Det finns inga evidens för att bilddiagnostik efter mastektomi med eller utan rekonstruktion tillför en meningsfull nytta avseende identifikation av ipsilaterala återfall (++).
- Patienter som genomgått mastektomi ska erbjudas bröstrekonstruktion som led i uppföljningen om de så önskar och det inte föreligger kontraindikation för ingreppet.
- Det saknas stöd för att intensiv uppföljning med riktade bilddiagnostiska undersökningar eller blodprover syftande till att påvisa fjäråterfall tidigt leder till en förbättrad sjukdomsfri eller total överlevnad (+++).
- Hereditära riskfaktorer ska beaktas vid uppföljning efter kurativt syftande bröstcancerbehandling. Indikation för ärftlighetsutredning kan

förändras under uppföljningen, t.ex. om någon släkting insjuknar i en associerad cancerform. I dessa fall bör man erbjuda remiss för cancergenetisk utredning om familjen efter uppdaterad information uppfyller kriterier för ärftlighetsutredning (+++).

- Uppföljningen ska inkludera kontakt med patienten 5 respektive 10 år efter diagnos där ett bidragande syfte är att säkra data till det nationella kvalitetsregistret. I händelse av återfall ska detta skyndsamt registreras så snart adekvat underlag föreligger.
- Information på recept som avser postoperativ medicinsk behandling ska vara tydlig avseende indikation och planerad behandlingstid i syfte att optimera följsamhet till postoperativ medicinsk behandling.

27.1 Syfte med uppföljning

Syftet med uppföljning efter kurativt syftande behandling kan sammanfattas i följande punkter:

- Underlätta rehabilitering och stimulera återgång till ett normalt liv.
- Hantera biverkningar och andra konsekvenser av genomförda och pågående behandlingsinsatser.
- Optimera följsamhet till ordinerad tilläggsbehandling.
- Optimera utfall av behandling i händelse av eventuellt framtida återfall, vilket inkluderar tidig upptäckt av icke symtomatiskt lokoregionalt återfall eller ny kontralateral cancer.
- Insamling av data i kvalitetssäkringssyfte.

Prognosen efter genomförd kurativt syftande behandling kan i de flesta fall betraktas som god. Den övervägande majoriteten av patienter kommer inte att drabbas av återfall och kommer heller inte att avlida till följd av bröstcancer. Det flesta har alltså att se fram emot ett friskt liv efter sin bröstcancer.

En stor andel av tidigare bröstcancerpatienter har symtom och besvär efter sin bröstcancerdiagnos och dess behandling. I många fall kan dessa efterverkningar vara av bestående karaktär såsom kroppsliga förändringar relaterad till kirurgi och strålbehandling (symtom i opererat bröst, behov av rekonstruktion, ökad konsistens av bröstet), kvarvarande biverkningar efter cytostatikabehandling (neuropati och hjärtpåverkan), pågående biverkningar av endokrin behandling (prematur menopaus, ledbesvär och sexuella biverkningar) samt psykologiska effekter relaterade till bröstcancerdiagnosen (oro för återfall) [638, 1411-1413].

Övergripande bör uppföljningen fokusera på tillgänglighet och tydlighet i syfte att stötta patienten i att hen är frisk efter sin bröstcancer, oaktat att det föreligger en risk för återfall. I vissa fall kan denna risk vara mycket låg, i andra fall måste den uppfattas som hög och kan kvarstå under lång tid. Evidensläget för hur sådan uppföljning ska utformas är svagt, det finns emellertid en rik erfarenhet som ger vägledning.

27.2 Tidigt påvisande av återfall

Retrospektiva studier talar för att majoriteten av de återfall som identifieras under uppföljning identifieras vid en annan tidpunkt än vid planerade uppföljningar [1414, 1415].

Tidig upptäckt av asymtomatisk cancer leder till en förväntad 20 % relativ minskning i bröstcancerdödlighet [1416]. Ettårskontrollen genomförs som en klinisk mammografi, som sedan kan följas av regelbundna cancerkontroller i screeningen. Den mammografiska känsligheten är lägre, och därmed intervallcancerrisken högre, hos kvinnor som genomgått bröstcancerbehandling jämfört de som inte genomgått behandling [1417]. Eftersom risken för återfall är relaterad till cancertyp och stadium kan riskbaserad uppföljning bli aktuell framöver, men är fortfarande ett område som är föremål för forskning [1418, 1419].

27.2.1 Lokoregionala återfall

En systematisk översikt publicerad 2004 som inkluderade data från 12 studier och drygt 5 000 patienter visade att området var otillräckligt undersökt. 60 % av de lokoregionala återfallen identifierades i denna studie inte som ett resultat av rutinmässiga besök eller undersökningar och det gick inte att uttala sig om huruvida det sätt återfallet upptäcktes på hade betydelse för utfallet efter dess behandling avseende livskvalitet eller inte [1420].

En annan systematisk översikt publicerad 2009 kommer delvis till en annan slutsats. I denna systematiska översikt som avser 13 retrospektiva (icke-randomiserade) kohortstudier och drygt 2 200 patienter med mammografisk uppföljning, antyds att patienter vars återfall detekteras i ett asymtomatiskt stadium förefaller ha ett mer gynnsamt utfall på sikt än fall som identifieras i ett symtomatiskt stadium. Evidensnivån får dock betraktas som låg (avsaknad av evidens +) [1421].

En metaanalys av studier som avser bilddiagnostik hos patienter med bröstcancerdiagnos och genomgången mastektomi, ger inga hållpunkter för att man med sådan uppföljning på ett meningsfullt sätt har möjlighet att identifiera

icke-kliniskt detekterbara ipsilaterala återfall. Det finns alltså inget stöd för rutinmässig bilddiagnostik av ärrområdet efter mastektomi, eller av ett rekonstruerat bröst efter genomgången mastektomi [1422].

27.2.2 Kontralateral bröstcancer

Observera att risk för kontralateral bröstcancer korrelerar med ålder vid första insjuknande och förekomst av ärftlig patogen variant associerad med en ärftligt ökad bröstcancerrisk, se Kapitel 7 Ärftlighet.

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 [1423]. Regelbunden mammografi skulle sålunda kunna leda till tidig upptäckt och bättre chans till bot av kontralateral bröstcancer. En holländsk studie [1424] visade att tre av fyra fall av kontralateral bröstcancer upptäcktes i ett asymtomatiskt skede vid rutinbesök som del i uppföljningsprogrammet, varav 77 % enbart upptäcktes tack vare bilddiagnostiska kontroller.

27.2.3 Fjärrecidiv

En Cochrane-analys från 2016 som inkluderar data från två randomiserade, kontrollerade studier (N = 2 563 patienter i stadium 1–3) där man jämfört sedvanlig uppföljning inkluderande kliniska besök och mammografier med mer intensiv uppföljning där man lagt till bilddiagnostiska undersökningar och laboratorieprover. Man kunde inte påvisa någon skillnad i total överlevnad, sjukdomsfri överlevnad (+), eller livskvalitet i den studie som även omfattade sådan uppföljning [1425].

Cirkulerande tumör DNA (ctDNA) är en analys som avspeglar förekomst av minimal kvarvarande sjukdom, och har ett tydligt prognostiskt värde vid både tidig sjukdom och efter återfall [1426]. Metoden har föreslagits som en metod att upptäcka återfall tidigt och förbättra resultat vid behandling av ett återfall som detekteras tumörmarkörmässigt snarare än kliniskt/bilddiagnostiskt.
Det finns endast en studie hittills där man studerat detta prospektivt. Inom den s.k. c-TRAK studien (randomiserad fas 2) vid trippelnegativ bröstcancer screenades patienter som inte uppnått patologisk komplett remission vid preoperativ cytostatikabehandling, eller erhållit adjuvant cytostatikabehandling för stadium 2–3-sjukdom med ctDNA var tredje månad under upp till 24 månader [1427]. Studien är negativ och ger inget stöd för att i denna patientkategori rekommendera uppföljning med ctDNA.

Frågeställningen bör studeras i fler prospektiva studier. Evidens saknas för uppföljning med ctDNA+.

Sammanfattningsvis saknas alltså stöd för att metastasscreening hos asymtomatiska individer efter kurativ bröstcancerbehandling leder till ett bättre utfall hos de individer som drabbas av fjärrecidiv.

27.3 Uppföljningens organisation

Mammografisk uppföljning efter tidigare bröstcancerdiagnos kan med fördel arrangeras inom ramen för screeningprogrammet.

I den ovan nämnda Cochrane-analysen redovisas även utfall i en studie som jämförde uppföljning hos sjukhusbaserad specialistläkare vs primärvårdsläkare (N = 1 264 patienter) utan att påvisa någon skillnad i total överlevnad, tid till upptäckt av återfall (+++) eller livskvalitet [1425].

I en svensk studie randomiserades 296 patienter efter behandling av bröstcancerstadium 1–2 till patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsjuksköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare. Mammografikontrollerna var samma i båda grupper. Under 5 års uppföljning observerades ingen skillnad mellan grupperna avseende oro och nedstämdhet, patienttillfredsställelse eller tid till återfall eller död. I den behovsstyrda gruppen observerades halva antalet sjukhuskontakter men tre gånger så många telefonsamtal till mottagningen jämfört med standarduppföljningsgruppen [1428].

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 [1429, 1430].

En Cochrane-analys från 2021 visar att telefonbaserade psykosociala interventioner utförda av specialistsjuksköterskor (kontaktsjuksköterskor) är minst lika effektiva avseende livskvalitet under och efter primär bröstcancerbehandling som andra typer av uppföljning [1431].

27.4 Befintliga riktlinjer

ESMO rekommenderar i sina riktlinjer från 2019 inte riktade laboratorieprover eller bilddiagnostiska undersökningar hos asymtomatiska individer efter kurativt syftande bröstcancerbehandling. Däremot rekommenderar man uppföljning med DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) för patienter som erhåller ovariell suppression eller behandling med aromatashämmare. Vidare rekommenderar man att patienter ska uppmuntras till en hälsosam livsstil med dietmodifikationer och fysisk aktivitet. Man avråder generellt från menopausal hormonbehandling (MHT). Däremot rekommenderar man obegränsad tillgång till specialiserad rehabiliteringsenhet och att man tar itu med problemställningar relaterade till psykologiska behov, arbete, familj och sexualitet [720].

ASCO rekommenderar i sina riktlinjer 2013 regelbundna kliniska undersökningar, men inga riktade blodanalyser eller bilddiagnostiska undersökningar i syfte att påvisa spridd sjukdom. Man rekommenderar årlig mammografiundersökning efter bröstbevarande kirurgi.

KAPITEL 28

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.

28.1 Bakgrund

I Sverige rapporterades 11 428 bröstcancerdiagnoser år 2021, därav 96 män och 1330 individer avled i bröstcancer, därav 4 män (se Kapitel 4 Bakgrund och orsaker). Under denna tidsperiod syns även en signifikant utveckling avseende olika behandlingsmöjligheter för olika subgrupper av bröstcancer: bättre botande behandling med preoperativ systembehandling 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 Multidisciplinär konferens 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 också av stor vikt att teamet som handlägger patienten har rätt kompetens för att kunna tillvarata rätt behandlingsmöjligheter inklusive optimala palliativa och senpalliativa insatser.

28.2 Nuvarande nivåstrukturering och utveckling

28.2.1 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 [1432].

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-teknik, 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 multidisciplinär 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 19 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 [1129].

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, immunterapi, cytostatika, understödjande behandling och strålbehandling, samt i utvalda 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.

28.2.2 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 strålbehandling, kirurgi eller annan tumörutrotande behandling.

KAPITEL 29

Uppföljning av cancervården

29.1 Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC)

Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC) startade 2008 och ersatte då de 6 regionala kvalitetsregistren för bröstcancer. Registrets syfte är att på ett objektivt och standardiserat sätt följa vårdkedjan från diagnos till behandling, uppföljning och eventuellt återfall och död. Registret ger möjlighet att kartlägga regionala skillnader i vård och utfall, och relaterar till uppsatta kvalitetsmål och riktlinjer i Nationellt vårdprogram för bröstcancer. Därutöver ska registret stödja forskning och utveckling kring bröstcancer.

NKBC innehåller uppgifter om ledtider, diagnostik, tumörkarakteristika, preoperativ onkologisk behandling, bröst- och axillkirurgi inklusive onkoplastik/direktrekonstruktion, postoperativ onkologisk behandling samt utfall i form av återfall och överlevnad. Sedan 2020 insamlas också patientrelaterade utfallsmått (PROM).

Den obligatoriska rapporteringen av anmälningspliktiga tumörer till cancerregistret har ersatts av anmälan till kvalitetsregistret, varifrån data går vidare till cancerregistret.

Nya primära fall av invasiv cancer (inklusive metaplastisk bröstcancer med sarkomatoida inslag) och duktal cancer in situ hos kvinnor och män med svenskt personnummer eller med mantalsskrivning i Sverige vid diagnostillfället registreras, och varje patient kan registreras två gånger (en registrering per bröst). Fall med kända fjärrmetastaser vid diagnos ska registreras. Obduktionsupptäckta fall och fall hos patienter med skyddad identitet ska inte registreras. Patienter som avböjer deltagande i registret (opt-out) ska inte registreras i NKBC, men i cancerregistret.

Registrering i NKBC förutsätter således att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information. Vårdgivare som använder den patientinformation som finns att ladda ner på cancercentrum.se uppfyller informationsplikten.

Samtliga centrum som handlägger bröstcancer i Sverige deltar idag i registreringen, och rapporterar via den webbaserade INCA-plattformen där data förs över till kvalitetsregistret. Manual, variabellista och variabelbeskrivning nås via registrets hemsida, www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister.

Validering av registerdata görs regelbundet, och visar på hög täckningsgrad, hög jämförbarhet, hög validitet och lågt variabelspecifikt bortfall [1433]. Täckningsgraden för anmälan till registret i förhållande till cancerregistret är stabilt hög, nära 100 %. Formulären rörande kirurgi, preoperativ onkologisk behandling samt postoperativ onkologisk behandling har likaledes hög täckningsgrad (96 %, 96 % respektive 97 %). Det finns ännu brister i inrapporteringen av uppföljningsdata rörande lokoregionala återfall och fjärrmetastaser i 5 av 6 sjukvårdsregioner, men efter införandet av efterhörning 5 respektive 10 år efter diagnos ses en bättre täckningsgrad av data t.ex. vid jämförelser med Dödsorsaksregistret.

29.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till cancerregistret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

Maligna och borderline phyllodestumörer, bröstlymfom och bröstsarkom (utom metaplastisk bröstcancer med sarkomatoida inslag ovan) och strålinducerat angiosarkom registreras inte i NKBC. För dessa fall behöver en separat A-anmälan upprättas elektroniskt via CanINCA eller på blankett. Lobulär cancer in situ registreras inte i NKBC men ingen separat anmälan behöver upprättas. Anmälan görs endast från patologilaboratoriet.

För ytterligare information, se sidan Cancerregistret på cancercentrum.se.

KAPITEL 30

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Ett urval av kvalitetsindikatorer med målnivåer för bröstcancer visas publikt på Vården i siffror (www.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.

Ett urval av inrapporterade data till Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC) presenteras i den interaktiva årsrapporten på webben, statistik.incanet.se/brostcancer, vilken uppdateras två gånger årligen. I den interaktiva rapporten kan man för ett flertal av indikatorer göra urval utefter exempelvis diagnosår, region, sjukhus, ålder och tumörbiologi. Målnivåerna har i första hand utgått från Eusomas riktlinjer, men när dessa saknats har målnivåerna utgått från Socialstyrelsen eller professionen. Målnivåerna omprövas regelbundet. För behörig sjukvårdspersonal finns de interaktiva rapporterna tillgängliga bakom inloggning på INCA-plattformen med dagsfärska siffror. Dessutom sammanställer NKBC varje månad kvalitetsindikatorer (Koll på läget kirurgi/ onkologi/ patologi). och skickar dem till ansvariga enhetschefer/verksamhetschefer som ett ytterligare redskap för processarbete.

KAPITEL 31

Vårdprogramgruppen

31.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

31.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande:

Theodoros Foukakis, docent, överläkare, Bröstcentrum, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset och Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, Solna

Regionala representanter:

Norr
Anne Andersson, medicine doktor, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Stockholm Gotland
Sara Margolin, docent, onkolog, Onkologikliniken, Södersjukhuset

Syd
Niklas Loman, docent, överläkare, Verksamhetsområde Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik; Skånes Universitetssjukhus, Lund

Sydöst
Eva Vikhe Patil, överläkare, Bröstkirurgi, universitetssjukhuset i Linköping, Linköping

Mellansverige
Antonios Valachis, docent, överläkare, Onkologiska Kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Väst
Per Karlsson, professor, överläkare onkologi, Sahlgrenska Akademin/Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Bröstcancerförbundet
Susanne Dieroff Hay, Patientrepresentant

Regimbiblioteksrepresentant
Anna-Karin Tzikas, överläkare, Onkologiska kliniken, Uddevalla sjukhus, Uddevalla

Kvast-representant
Anikò Kovács, patolog, överläkare, docent med lektorat, avd för klinisk patologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Övriga representanter – kapitelförfattare

Jenny Bergqvist, docent, överläkare, Bröstcentrum Capio S:t Görans Sjukhus, Stockholm

Hans Ehrencrona, docent, överläkare, VO Klinisk genetik, patologi och molekylär diagnostik, Medicinsk Service, Region Skåne

Irma Fredriksson, medicine doktor, överläkare, Bröstcentrum Kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset samt Institutionen för Molekylär medicin och Kirurgi, Karolinska Institutet, Solna

Anna L.V. Johansson, docent i epidemiologi, Karolinska Institutet, Stockholm.

Barbro Linderholm, docent, överläkare, Onkologiska Kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Maria Mani, docent, överläkare, VO Käk- och Plastikkirurgiska kliniken, 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

Fredrik Wärnberg, professor, Kirurgkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Sophia Zackrisson, överläkare, docent, universitetslektor i diagnostisk radiologi, VO Bild- och funktion, Skånes Universitetssjukhus Malmö samt Institutionen för translationell medicin, Lunds universitet, Malmö/Lund

Christina Edwinsdotter, onkolog, överläkare, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Anna-Karin Wennstig, medicine doktor, onkolog, överläkare, Sundsvalls sjukhus, Sundsvall

Jana de Boniface, professor, docent, kirurg, överläkare, Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm

Alexios Matikas, onkolog, överläkare docent, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Anna Karin Ax, medicine doktor, specialistsjuksköterska, Onkologiska kliniken, universitetssjukhuset Linköping

Malin Segerpalm, specialist i allmänmedicin, Liljeholmens vårdcentral, CaPrim Akademiskt Primärvårdscentrum, Stockholm

Sara Alkner, docent i Strålningsonkologi, Lunds universitet, överläkare i onkologi, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Lund

Kenny Rodriguez-Wallberg, professor, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

31.3 Adjungerade författare

Andri Papakonstantinou, överläkare i onkologi, sektionschef BES onkologi, ME Bröst-, Endokrina tumörer och Sarkom, Bröstcentrum, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset.

31.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Jonas Bergh, Johan Hartman, Yvonne Brandberg, Greger Nilsson, Helena Olofsson, Malin Backman, Dan Lundstedt, Yvonne Wengström, Malin Laurell Lövefors, Lisa Ryden.

31.5 Jäv och andra bindningar

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Mellansverige.

31.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Theodoros Foukakis till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet (version 5.0) 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 enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Örebro
- Region Blekinge
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Västra Götaland
- Region Västmanland
- Region Norra
- Region Sydöst
- Kommun Kristianstad
- RCC Stockholm Gotland
- NAG cancerprevention
- NAG cancergenomik och molekylär patologi
- NAG mammografi/bröstcancersreening
- NAC Cancerläkemedel
- Närhälsan och Primärvårsrådet VGR
- Regionhälsan VGR
- Brösttumörprocessen region Västmanland
- Läkemedelscentrum Umeå
- MTP rådet
- Processarbetsgruppen för bröstcancer RCC Norr
- RPO Medicinsk diagnostik
- Regionalt kvalitetsråd mammografi VGR och Halland samt RPO Diagnostik VGR

- TLV
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
- Nationella primärvårdsrådet
- Patient och närstående rådet, RCC Väst
- Sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi
- Sydsvenska bröstcancergruppen SSBCG
- Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad – SFPO
- Svensk förening för klinisk fysiologi
- Svensk förening för lymfologi
- Svensk förening för Sexologi, SfS
- Bröstcancerförbundet
- Bröstcancerföreningen Amazona i Stockholms län
- Patientföreningen Plattnormen

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.

KAPITEL 32

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer. Senast uppdaterad: 2022-12-20 (årsuppgifter 1970 - 2021). 2022 [Cited 2023-11-23]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val.aspx.
2. Larønningen S, Arvidsson G, Bray F, Engholm G, Ervik M, Guðmundsdóttir EM, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.3 (02.10.2023). Association of the Nordic Cancer Registries. : Cancer Registry of Norway; 2023 [Cited 2023-11-23]. Available from: https://nordcan.iarc.fr/en.
3. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för dödsorsaker. Senast uppdaterad: 2023-06-15 (årsuppgifter 1997-2022). 2023 [Cited 2023-11-23]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_dor/val.aspx.
4. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Uppskjuten cancervård, Delrapport 5 – Inrapporteringsstatistik: canceranmälan till cancerregistret, jämförelse diagnosår 2020 och 2019. 2021 [Cited 2023-11-23]. Available from: https://cancercentrum.se/samverkan/om-oss/rapporter/uppskjuten-cancervard/.
5. Cancer Registry of Norway. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo2023 [Cited 2023-11-14]. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2022/cin_report-2022.pdf.
6. Lundberg FE, Kroman N, Lambe M, Andersson TM, Engholm G, Johannesen TB, et al. Age-specific survival trends and life-years lost in women with breast cancer 1990-2016: the NORDCAN survival studies. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2022;61(12):1481-9.
7. 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.
8. Socialstyrelsen. Statistik om nyupptäckta cancerfall 2021. ISSN 1400-3511: Socialstyrelsen; 2021 [2024-01-18]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2022-12-8308.pdf.
9. Screening IUPoBC. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet. 2012;380(9855):1778-86.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Borg Å. Cell- och tumörbiologi. Södertälje: Astra Zeneca; 2009.
17. 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.
18. 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.
19. Braithwaite D, Izano M, Moore DH, Kwan ML, Tammemagi MC, Hiatt RA, et al. Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. Breast cancer research and treatment. 2012;136(2):521-33.
20. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer 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.
21. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. Annals of surgery. 2003;237(4):474-82.
22. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Annals of internal medicine. 2010;152(7):444-55; W144-54.
23. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2009;151(10):727-37, w237-42.
24. 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.
25. 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.
26. Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. Steroids. 2011;76(8):812-5.

27. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nature reviews Clinical oncology. 2011;8(11):669-76.
28. Magnusson CR, G. Hormonbehandling i klimakteriet ökar risken för bröstcancer Lakartidningen. 2005.
29. 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.
30. 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.
31. Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves G. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. Lancet. 2019;394(10204):1139.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Beebeejaun Y, Athithan A, Copeland TP, Kamath MS, Sarris I, Sunkara SK. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2021;116(1):198-207.
37. Lundberg FE, Iliadou AN, Rodriguez-Wallberg K, Bergh C, Gemzell-Danielsson K, Johansson ALV. Ovarian stimulation and risk of breast cancer in Swedish women. Fertil Steril. 2017;108(1):137-44.
38. 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.
39. 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.
40. 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).
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. IARC. A review of human carcinogens. Part E: Personal habits and indoor combustions. Lyon; 2009.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Menes TS, Kerlikowske K, Lange J, Jaffer S, Rosenberg R, Miglioretti DL. Subsequent Breast Cancer Risk Following Diagnosis of Atypical Ductal Hyperplasia on Needle Biopsy. JAMA oncology. 2017;3(1):36-41.
59. Donaldson AR, McCarthy C, Goraya S, Pederson HJ, Sturgis CD, Grobmyer SR, et al. Breast cancer risk associated with atypical hyperplasia and lobular carcinoma in situ initially diagnosed on core-needle biopsy. Cancer. 2018;124(3):459-65.
60. 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.
61. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(19):1629-37.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.

68. Amanda BS, Stephanie G-H, Antonis CA, Melissa B, Leslie B, Miguel de la H, et al. Towards controlled terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. Journal of medical genetics. 2019;56(6):347.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2017;317(23):2402-16.
78. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(14):1529-41.
79. 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.
80. 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.

81. 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.
82. 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.
83. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN, et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(9):1703-13.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(15):1310-6.
92. 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.
93. Öfverholm A, Törngren T, Rosén A, Arver B, Einbeigi Z, Haraldsson K, et al. Extended genetic analysis and tumor characteristics in over 4600 women with suspected hereditary breast and ovarian cancer. BMC cancer. 2023;23(1):738.

94. 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.
95. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheim R, Evans DG. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. European journal of human genetics : EJHG. 2020;28(10):1379-86.
96. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, Churpek J, Kohlmann W, AlHilli Z, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2023;21(10):1000-10.
97. Li-Fraumeni Syndrome 2013 2013.
98. Hereditary Diffuse Gastric Cancer [updated July 31, 2014 2014 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/.
99. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome [updated June 2, 2016 2016 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/.
100. Peutz-Jeghers Syndrome [updated July 14, 2016 2016 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.

108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkäs 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.
112. Dorling L, Carvalho S, Allen J, Parsons MT, Fortuno C, González-Neira A, et al. Breast cancer risks associated with missense variants in breast cancer susceptibility genes. Genome medicine. 2022;14(1):51.
113. Hanson H, Astiazaran-Symonds E, Amendola LM, Balmaña J, Foulkes WD, James P, et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine. 2023;25(10):100870.
114. 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.
115. 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.
116. Neurofibromatosis 1 [updated September 4, 2014 2014 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/.
117. 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.
118. 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.
119. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. European journal of human genetics : EJHG. 2020;28(10):1387-93.
120. Mcgarrity TJ, Amos C, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome: NIH; 2021.

121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Chang J, Yang WT, Choo HF. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. Lancet. 1999;353(9169):2070-1.
126. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. Radiology. 2001;221(3):641-9.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Nationellt vårdprogram bukspottkörtelcancer Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 30 Jan]. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/bukspottkortelcancer/.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Wei X, Oxley S, Sideris M, Kalra A, Sun L, Yang L, et al. Cost-Effectiveness of Risk-Reducing Surgery for Breast and Ovarian Cancer Prevention: A Systematic Review. Cancers. 2022;14(24).
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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).
163. 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.
164. 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.
165. Borst P, Rottenberg S, Jonkers J. How do real tumors become resistant to cisplatin? Cell cycle (Georgetown, Tex). 2008;7(10):1353-9.
166. 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.
167. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves 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.
168. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2020;21(10):1269-82.
169. Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(12):1250-68.
170. Houssami N, Ciatto S, Irwig L, Simpson JM, Macaskill P. The comparative sensitivity of mammography and ultrasound in women with breast symptoms: an age-specific analysis. Breast. 2002;11(2):125-30.
171. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al. Performance of diagnostic mammography for women

with signs or symptoms of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(15):1151-9.
172. European Commission Initiative on Breast Cancer. Further assessment after the mammogram [updated 2021-06-30Cited 2021-10-25]. Available from: https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/diagnosis#.
173. Beyer T, Moonka R. Normal mammography and ultrasonography in the setting of palpable breast cancer. American journal of surgery. 2003;185(5):416-9.
174. Chan CH, Coopey SB, Freer PE, Hughes KS. False-negative rate of combined mammography and ultrasound for women with palpable breast masses. Breast cancer research and treatment. 2015;153(3):699-702.
175. 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.
176. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2023.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. Pötsch N, Vatteroni G, Clauser P, Helbich TH, Baltzer PAT. Contrast-enhanced Mammography versus Contrast-enhanced Breast MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology. 2022;305(1):94-103.
182. 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.
183. 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.

184. 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.
185. 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.
186. Svensk Förening för Patologi. Svensk Förening för Patologi. KVAST-dokument [Cited 2024-09-25]. Available from: https://svfp.se/kvast/brostpatologi/kvast-dokument/.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). Vård i Norden1998.
195. 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.

196. 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.
197. 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.
198. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. Wang Y, Acs B, Robertson S, Liu B, Solorzano L, Wählby C, et al. Improved breast cancer histological grading using deep learning. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(1):89-98.
207. 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.

208. 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.
209. 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.
210. Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work? Cancer. 1997;79(12):2380-4.
211. 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.
212. 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.
213. Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(15):2480-91.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St. Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2023.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecuia C, De Pas T, Specchia C, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed). 2021;375:e066381.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(5):534-43.
238. Gianni L, Huang C, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. LBA19 Event-free survival (EFS) analysis of neoadjuvant taxane/carboplatin with or without atezolizumab followed by an adjuvant anthracycline regimen in high-risk triple negative breast cancer (TNBC): NeoTRIP Michelangelo randomized study. Annals of Oncology. 2023;34:S1258-S9.
239. 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.
240. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, Braun M, Rey J, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(11):1149-58.
241. 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.

242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. Villacampa G, Matikas A, Oliveira M, Prat A, Pascual T, Papakonstantinou A. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-

positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2023;190:112885.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. EMA rekommenderar DPD-test före behandling med fluorouracil, kapecitabin och tegafur Uppsala: Läkemedelsverket; 2020 [Cited 2021-10-14]. Available from: https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/ema-rekommenderar-dpd-test-fore-behandling-med-fluorouracil-kapecitabin-och-tegafur.

259. 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.
260. 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.
261. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2023;24(1):77-90.
262. Martin M, Hegg R, Kim SB, Schenker M, Grecea D, Garcia-Saenz JA, et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: A Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2022;8(8):1190-4.
263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. Cancer treatment reviews. 2007;33(1):48-57.
267. 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.
268. 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.
269. 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.

270. Nationellt kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC): Regionala cancercentrum i Samverkan; [Cited 2024-12-13]. Available from: https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(5):1558-64.
275. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. The New England journal of medicine. 1995;332(14):907-11.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. Christiansen P, Mele M, Bodilsen A, Rocco N, Zachariae R. Breast-Conserving Surgery or Mastectomy?: Impact on Survival. Annals of surgery open : perspectives of surgical history, education, and clinical approaches. 2022;3(4):e205.

282. Chu QD, Hsieh MC, Yi Y, Lyons JM, Wu XC. Outcomes of Breast-Conserving Surgery Plus Radiation vs Mastectomy for All Subtypes of Early-Stage Breast Cancer: Analysis of More Than 200,000 Women. Journal of the American College of Surgeons. 2022;234(4):450-64.
283. Wrubel E, Natwick R, Wright GP. Breast-Conserving Therapy is Associated with Improved Survival Compared with Mastectomy for Early-Stage Breast Cancer: A Propensity Score Matched Comparison Using the National Cancer Database. Annals of surgical oncology. 2021;28(2):914-9.
284. Wang L, He Y, Li J, Wang T, Xie Y, Fan Z, et al. Comparisons of breast conserving therapy versus mastectomy in young and old women with early-stage breast cancer: long-term results using propensity score adjustment method. Breast cancer research and treatment. 2020;183(3):717-28.
285. Saifi O, Chahrour MA, Li Z, Hoballah J, Panoff J, Vallow LA, et al. Is breast conservation superior to mastectomy in early stage triple negative breast cancer? Breast. 2022;62:144-51.
286. Magnoni F, Corso G, Maisonneuve P, Massari G, Alberti L, Castelnovo G, et al. A propensity score-matched analysis of breast-conserving surgery plus whole-breast irradiation versus mastectomy in breast cancer. Journal of cancer research and clinical oncology. 2023;149(3):1085-93.
287. Petruolo O, Sevilimedu V, Montagna G, Le T, Morrow M, Barrio AV. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? Annals of surgical oncology. 2021;28(1):287-94.
288. O'Connor DJ, Davey MG, Barkley LR, Kerin MJ. Differences in sensitivity to neoadjuvant chemotherapy among invasive lobular and ductal carcinoma of the breast and implications on surgery-A systematic review and meta-analysis. Breast. 2022;61:1-10.
289. Petruolo OA, Pilewskie M, Patil S, Barrio AV, Stempel M, Wen HY, et al. Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. Annals of surgical oncology. 2017;24(9):2556-62.
290. Montagna G, Sevilimedu V, Fornier M, Jhaveri K, Morrow M, Pilewskie ML. How Effective is Neoadjuvant Endocrine Therapy (NET) in Downstaging the Axilla and Achieving Breast-Conserving Surgery? Annals of surgical oncology. 2020;27(12):4702-10.
291. 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.
292. Truin W, Vugts G, Roumen RM, Maaskant-Braat AJ, Nieuwenhuijzen GA, van der Heiden-van der Loo M, et al. Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. Annals of surgical oncology. 2016;23(1):51-7.
293. Mukhtar RA, Chau H, Woriax H, Piltin M, Ahrendt G, Tchou J, et al. Breast Conservation Surgery and Mastectomy Have Similar Locoregional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy: Results From 1462

Patients on the Prospective, Randomized I-SPY2 Trial. Annals of surgery. 2023;278(3):320-7.
294. 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.
295. Chou HH, Chung WS, Ding RY, Kuo WL, Yu CC, Tsai HP, et al. Factors affecting locoregional recurrence in breast cancer patients undergoing surgery following neoadjuvant treatment. BMC surgery. 2021;21(1):160.
296. Song YC, Huang Z, Fang H, Tang Y, Jing H, Song YW, et al. Breast-conserving surgery versus mastectomy for treatment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Frontiers in oncology. 2023;13:1178230.
297. Mamtani A, Sevilimedu V, Le T, Morrow M, Barrio AV. Is local recurrence higher among patients who downstage to breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? Cancer. 2022;128(3):471-8.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. Rutgers EJ. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2001;37(4):447-53.
304. 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.
305. Schumacher JR, Wiener AA, Greenberg CC, Hanlon B, Edge SB, Ruddy KJ, et al. Local/regional Recurrence Rates after Breast Conserving Therapy in Patients Enrolled in Legacy Trials of the Alliance for Clinical Trials in Oncology (AFT-01). Annals of surgery. 2022.

306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. Heil J, Czink E, Golatta M, Schott S, Hof H, Jenetzky E, et al. Change of aesthetic and functional outcome over time and their relationship to quality of life after breast conserving therapy. 2011;37(2):116-21.
315. Dahlbäck C, Ullmark JH, Rehn M, Ringberg A, Manjer J. Aesthetic result after breast-conserving therapy is associated with quality of life several years after treatment. Swedish women evaluated with BCCT.core and BREAST-Q™. Breast cancer research and treatment. 2017;164(3):679-87.
316. Hennigs A, Biehl H, Rauch G, Golatta M, Tabatabai P, Domschke C, et al. Change of Patient-Reported Aesthetic Outcome Over Time and Identification of Factors Characterizing Poor Aesthetic Outcome After

Breast-Conserving Therapy: Long-Term Results of a Prospective Cohort Study. Annals of surgical oncology. 2016;23(5):1744-51.
317. 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.
318. 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.
319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. Macmillan RD, James R, Gale KL, McCulley SJ. Therapeutic mammaplasty. Journal of surgical oncology. 2014;110(1):90-5.
323. McCulley SJ, Macmillan RD. Planning and use of therapeutic mammoplasty--Nottingham approach. British journal of plastic surgery. 2005;58(7):889-901.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. Nanda A, Hu J, Hodgkinson S, Ali S, Rainsbury R, Roy PG. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;10(10):Cd013658.
329. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving

Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. Annals of surgical oncology. 2016;23(10):3247-58.
330. De Lorenzi F, Hubner G, Rotmensz N, Bagnardi V, Loschi P, Maisonneuve P, et al. Oncological results of oncoplastic breast-conserving surgery: Long term follow-up of a large series at a single institution: A matched-cohort analysis. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2016;42(1):71-7.
331. Agrawal A, Romics L, Thekkinkattil D, Soliman M, Kaushik M, Barmpounakis P, et al. 'PartBreCon' study. A UK multicentre retrospective cohort study to assess outcomes following PARTial BREast reCONstruction with chest wall perforator flaps. Breast. 2023;71:82-8.
332. Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. Plastic and reconstructive surgery. 1999;104(2):409-20.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.
339. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? Cancer. 2018;124(7):1335-41.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. Kuru B, Yuruker S, Sullu Y, Gursel B, Ozen N. Does a Close Surgical Margin for Ductal Carcinoma In Situ Associated with Invasive Breast Carcinoma Affect Breast Cancer Recurrence? Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research. 2020;33(7):627-33.
345. 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.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. 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.
350. Lin C, Wang KY, Chen HL, Xu YH, Pan T, Chen YD. Specimen mammography for intraoperative margin assessment in breast conserving surgery: a meta-analysis. Sci Rep. 2022;12(1):18440.
351. 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.
352. 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.
353. 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.

354. Lin J, Lin KJ, Wang YF, Huang LH, Chen SL, Chen DR. Association of surgical margins with local recurrence in patients undergoing breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. BMC cancer. 2020;20(1):451.
355. 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.
356. 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.
357. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera GV, et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. Annals of surgery. 2006;244(3):464-70.
358. Karanlik H, Ozgur I, Cabioglu N, Sen F, Erturk K, Kilic B, et al. Preoperative chemotherapy for T2 breast cancer is associated with improved surgical outcome. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2015;41(9):1226-33.
359. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. Breast. 2010;19(1):14-22.
360. Morrison KA, Karp NS. Not Just a Linear Closure: Aesthetic Flat Closure after Mastectomy. Plastic and reconstructive surgery Global open. 2022;10(5):e4327.
361. Steffens D, Kappos EA, Lunger A, Schwab FD, Zehnpfennig L, Weber WP, et al. The double S technique to achieve aesthetic flat closure after conventional mastectomy. World journal of surgical oncology. 2022;20(1):42.
362. Djohan M, Knackstedt R, Leavitt T, Djohan R, Grobmyer S. Technical considerations in nonreconstructive mastectomy patients. The breast journal. 2020;26(4):702-4.
363. 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.
364. 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.
365. 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.
366. 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.

367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.
371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. Yeoh EK, Denham JW, Davies SA, Spittle MF. Primary breast cancer. Complications of axillary management. Acta radiologica Oncology. 1986;25(2):105-8.
379. 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.
380. 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.
381. 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.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. 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.
386. 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.
387. 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.
388. 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.
389. 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.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. 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.
394. 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.
395. 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.
396. 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.
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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.
403. 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.
404. Ingvar C, Ahlgren J, Emdin S, Lofgren L, Nordander M, Niméus E, et al. Long-term outcome of pT1a-b, cN0 breast cancer without axillary dissection or staging: a prospective observational study of 1543 women. The British journal of surgery. 2020;107(10):1299-306.

405. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2023;9(11):1557-64.
406. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. The New England journal of medicine. 2025;392(11):1051-64.
407. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. Annals of surgical oncology. 2006;13(4):491-500.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. 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.
412. 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.
413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. 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.
417. De Boniface et al. Abstract San Antonio Breast Cancer Conference 2023. Recurrence-free survival following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection -first results from the international randomized SENOMAC trial (GS02-06). 2023.
418. 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.
419. 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.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.

425. 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.
426. 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.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. 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.
432. 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.
433. 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.
434. 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.
435. 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.
436. 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.
437. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? Annals of surgical oncology. 2018;25(6):1488-94.
438. Montagna et al. Montagna et al. Abstract San Antonio Breast Cancer Conference 2023. Are nodal ITCs after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? The OPBC05/EUBREAST-14R/ICARO study (GS02-02). 2023.
439. 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.
440. 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.
441. 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.
442. 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.
443. 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.
444. 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.
445. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe JM, Smidt ML. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA surgery. 2021;156(6):e210891.
446. 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. 2022;276(5):e553-e62.
447. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2013;310(14):1455-61.
448. 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.
449. Buchholz TA, Ali S, Hunt KK. Multidisciplinary Management of Locoregional Recurrent Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(20):2321-8.
450. 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.
451. 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.
452. 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.
453. 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.
454. 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.
455. 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.
456. 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.
457. 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.

458. Mo C, Ruan W, Lin J, Chen H, Chen X. Repeat Breast-Conserving Surgery Versus Salvage Mastectomy for Ipsilateral Breast Tumour Recurrence After Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. Frontiers in oncology. 2021;11:734719.
459. 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.
460. 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.
461. 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.
462. Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, Sangalli C, Del Castillo A, Ballardini B, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. Annals of surgical oncology. 2012;19(12):3771-6.
463. 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.
464. 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.
465. Janssen S, Rades D, Meyer A, Fahlbusch FB, Wildfang I, Meier A, et al. Local recurrence of breast cancer: conventionally fractionated partial external beam re-irradiation with curative intention. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2018;194(9):806-14.
466. 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.
467. Belkacemi Y, Hanna NE, Besnard C, Majdoul S, Gligorov J. Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the New Era of Molecular Subtypes. Frontiers in oncology. 2018;8:112.
468. 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.
469. 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.
470. Shinden Y, Nagata A, Nomoto Y, Saho H, Nakajo A, Minami K, et al. Surgical Resection With Pedicled Rotation Flap for Post-mastectomy

Locoregional Breast Cancer Recurrence. Anticancer research. 2020;40(10):5739-42.
471. 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.
472. 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.
473. 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.
474. Lu X, He M, Yu L, Gou Z. Is repeat sentinel lymph node biopsy possible for surgical axillary staging among patients with ipsilateral breast tumor recurrence? Cancer. 2023;129(10):1492-501.
475. 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.
476. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Systematic Review of the Results and Impact on Prognosis. Annals of surgical oncology. 2018;25(5):1329-39.
477. 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.
478. 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.
479. 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.
480. 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.
481. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Primary Surgery with Systemic Therapy in Patients with de Novo Stage IV Breast Cancer: 10-year Follow-up; Protocol MF07-01 Randomized Clinical Trial. Journal of the American College of Surgeons. 2021;233(6):742-51.e5.
482. 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.
483. 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.
484. 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.
485. 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.
486. 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.
487. 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.
488. 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.
489. 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.
490. 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.
491. 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.
492. 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.

493. 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.
494. 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.
495. Karakatsanis A, Eriksson S, Pistiolis L, Olofsson Bagge R, Nagy G, Man V, et al. Delayed Sentinel Lymph Node Dissection in Patients with a Preoperative Diagnosis of Ductal Cancer In Situ by Preoperative Injection with Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO) Nanoparticles: The SentiNot Study. Annals of surgical oncology. 2023;30(7):4064-72.
496. 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.
497. 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.
498. Sheppard LA, Ely S. Breast cancer and sexuality. The breast journal. 2008;14(2):176-81.
499. 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.
500. 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.
501. 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).
502. 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.
503. 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.
504. 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.
505. 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.
506. 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.
507. 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.
508. 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.
509. 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.
510. Fallbjörk U, Salander P, Rasmussen BH. From "no big deal" to "losing oneself": different meanings of mastectomy. Cancer nursing. 2012;35(5):E41-8.
511. 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.
512. 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.
513. 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.
514. 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.
515. 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.
516. 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.
517. 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.
518. 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.
519. 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.
520. 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.
521. 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.
522. 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.
523. 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.
524. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. Breast cancer research and treatment. 2008;111(3):391-403.
525. 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.
526. 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.
527. 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.
528. 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.
529. Heimes AS, Stewen K, Hasenburg A. Psychosocial Aspects of Immediate versus Delayed Breast Reconstruction. Breast care (Basel, Switzerland). 2017;12(6):374-7.
530. 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.
531. 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.

532. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. Annals of surgery. 2009;249(3):461-8.
533. Wei CH, Scott AM, Price AN, Miller HC, Klassen AF, Jhanwar SM, et al. Psychosocial and Sexual Well-Being Following Nipple-Sparing Mastectomy and Reconstruction. The breast journal. 2016;22(1):10-7.
534. Munhoz AM, Aldrighi CM, Montag E, Arruda EG, Aldrighi JM, Gemperli R, et al. Clinical outcomes following nipple-areola-sparing mastectomy with immediate implant-based breast reconstruction: a 12-year experience with an analysis of patient and breast-related factors for complications. Breast cancer research and treatment. 2013;140(3):545-55.
535. 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.
536. 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.
537. 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.
538. 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.
539. 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.
540. Hallberg H, Rafnsdottir S, Selvaggi G, Strandell A, Samuelsson O, Stadig I, et al. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. Journal of plastic surgery and hand surgery. 2018;52(3):130-47.
541. Acea-Nebril B, García-Novoa A, García Jiménez L. The PreQ-20 TRIAL: A prospective cohort study of the oncologic safety, quality of life and cosmetic outcomes of patients undergoing prepectoral breast reconstruction. PloS one. 2022;17(7):e0269426.
542. Silva J, Carvalho F, Marques M. Direct-to-Implant Subcutaneous Breast Reconstruction: A Systematic Review of Complications and Patient's Quality of Life. Aesthetic plastic surgery. 2023;47(1):92-105.
543. 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.
544. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. British journal of plastic surgery. 1999;52(2):104-11.
545. 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.
546. 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.
547. 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.
548. Allen RJ, Haddock NT, Ahn CY, Sadeghi A. Breast reconstruction with the profunda artery perforator flap. Plastic and reconstructive surgery. 2012;129(1):16e-23e.
549. Wu ZY, Han HH, Kim HJ, Lee J, Chung IY, Kim J, et al. Locoregional recurrence following nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: Patterns and prognostic significance. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2021;47(6):1309-15.
550. Wu ZY, Kim HJ, Lee J, Chung IY, Kim J, Lee SB, et al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy in Patients with Breast Cancer and Tumor-to-Nipple Distance ≤ 1 cm: A Matched Cohort Study. Annals of surgical oncology. 2021;28(8):4284-91.
551. Boyd CJ, Salibian AA, Bekisz JM, Axelrod DM, Guth AA, Shapiro RL, et al. Long-Term Cancer Recurrence Rates following Nipple-Sparing Mastectomy: A 10-Year Follow-Up Study. Plastic and reconstructive surgery. 2022;150:13s-9s.
552. Valero MG, Muhsen S, Moo TA, Zabor EC, Stempel M, Pusic A, et al. Increase in Utilization of Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer: Indications, Complications, and Oncologic Outcomes. Annals of surgical oncology. 2020;27(2):344-51.
553. Zhang H, Li Y, Moran MS, Haffty BG, Yang Q. Predictive factors of nipple involvement in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2015;151(2):239-49.
554. Frey JD, Salibian AA, Lee J, Harris K, Axelrod DM, Guth AA, et al. Oncologic Trends, Outcomes, and Risk Factors for Locoregional Recurrence: An Analysis of Tumor-to-Nipple Distance and Critical Factors in Therapeutic Nipple-Sparing Mastectomy. Plastic and reconstructive surgery. 2019;143(6):1575-85.
555. Youn S, Lee E, Peiris L, Olson D, Lesniak D, Rajaee N. Spare the Nipple: A Systematic Review of Tumor Nipple-Distance and Oncologic Outcomes in Nipple-Sparing Mastectomy. Annals of surgical oncology. 2023;30(13):8381-8.
556. 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.
557. 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.
558. 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.
559. 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.
560. 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.
561. 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.
562. 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.
563. 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.
564. 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.
565. 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.
566. 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.
567. 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.
568. 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.

569. 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.
570. 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.
571. 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.
572. 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.
573. 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.
574. Yanaga H, Koga M, Nishina H, Tanaka Y, Yanaga K. Successful fat-only whole breast reconstruction using cultured mature adipocytes and conditioned medium containing MCP-1. Sci Rep. 2023;13(1):18998.
575. 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.
576. 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.
577. 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.
578. 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.
579. 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.
580. 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.

581. 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.
582. Vandeweyer E, Deraemaecker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. Plastic and reconstructive surgery. 2000;106(1):56-8; discussion 9-60.
583. 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.
584. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. Plastic and reconstructive surgery. 2004;114(4):950-60.
585. 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.
586. 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.
587. 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.
588. 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.
589. 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.
590. Taylor CW, Kumar S. The effect of immediate breast reconstruction on adjuvant chemotherapy. Breast. 2005;14(1):18-21.
591. 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.
592. 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.
593. 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.
594. 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.
595. 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.
596. 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.
597. 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.
598. 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.
599. 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.
600. 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.
601. Johnson L, White P, Jeevan R, Browne J, Gulliver-Clarke C, O'Donoghue J, et al. Long-term patient-reported outcomes of immediate breast reconstruction after mastectomy for breast cancer: population-based cohort study. The British journal of surgery. 2023;110(12):1815-23.
602. 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.
603. 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.
604. 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.
605. Tallroth L, Mobargha N, Velander P, Becker M, Klasson S. Expander prosthesis and DIEP flaps in delayed breast reconstruction: Sensibility, patient-reported outcome, and complications in a five-year randomised follow-up study. Journal of plastic surgery and hand surgery. 2023;58:101-9.

606. 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.
607. 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.
608. 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.
609. 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.
610. 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.
611. Brorson H. From lymph to fat: complete reduction of lymphoedema. Phlebology. 2010;25 Suppl 1:52-63.
612. 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.
613. Chang DW, Dayan J, Greene AK, MacDonald JK, Masia J, Mehrara B, et al. Surgical Treatment of Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. Results of a Consensus Conference. Plastic and reconstructive surgery. 2021;147(4):975-93.
614. Winters H, Tielemans HJP, Paulus V, Hummelink S, Slater NJ, Ulrich DJO. A systematic review and meta-analysis of vascularized lymph node transfer for breast cancer-related lymphedema. Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders. 2022;10(3):786-95.e1.
615. 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.
616. 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.
617. 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.
618. Dionyssiou D, Demiri E, Tsimponis A, Sarafis A, Mpalaris V, Tatsidou G, et al. A randomized control study of treating secondary stage II breast

cancer-related lymphoedema with free lymph node transfer. Breast cancer research and treatment. 2016;156(1):73-9.
619. Levy AS, Murphy AI, Ishtihar S, Peysakhovich A, Taback B, Grant RT, et al. Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach for the Primary Prevention of Lymphedema: A 4-Year Follow-Up. Plastic and reconstructive surgery. 2023;151(2):413-20.
620. 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.
621. 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.
622. 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.
623. 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.
624. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(32):3574-82.
625. Wärnberg F, Wadsten C, Karakatsanis A, Olofsson Bagge R, Holmberg E, Lindman H, et al. Outcome of different radiotherapy strategies after breast conserving surgery in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS). Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2023;62(9):1045-51.
626. Chua BH, Link EK, Kunkler IH, Whelan TJ, Westenberg AH, Gruber G, et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2022;400(10350):431-40.
627. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer. 2023;388(7):585-94.
628. 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.
629. 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.
630. 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.
631. Whelan TJ, Smith S, Parpia S, Fyles AW, Bane A, Liu FF, et al. Omitting Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Luminal A Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2023;389(7):612-9.
632. Sjöström M, Chang SL, Fishbane N, Davicioni E, Zhao SG, Hartman L, et al. Clinicogenomic Radiotherapy Classifier Predicting the Need for Intensified Locoregional Treatment After Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(35):3340-9.
633. Sjöström M, Fyles A, Liu FF, McCready D, Shi W, Rey-McIntyre K, et al. Development and Validation of a Genomic Profile for the Omission of Local Adjuvant Radiation in Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(8):1533-40.
634. 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.
635. 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.
636. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. BMJ (Clinical research ed). 2020;370:m2836.
637. 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.
638. Hickey BE, Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;8(8):Cd007077.
639. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-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.
640. 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.
641. 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.
642. 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.
643. 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.
644. 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.
645. 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.
646. 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.
647. Coles CE, Haviland JS, Kirby AM, Griffin CL, Sydenham MA, Titley JC, et al. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023;401(10394):2124-37.
648. 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.
649. 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.

650. Cassidy RJ, Liu Y, Kahn ST, Jegadeesh NK, Liu X, Subhedar PD, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in women with pathologic T3N0M0 breast cancer. Cancer. 2017;123(15):2829-39.
651. Johnson ME, Handorf EA, Martin JM, Hayes SB. Postmastectomy radiation therapy for T3N0: a SEER analysis. Cancer. 2014;120(22):3569-74.
652. Floyd SR, Buchholz TA, Haffty BG, Goldberg S, Niemierko A, Raad RA, et al. Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;66(2):358-64.
653. Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP, Parda DS, Deutsch M, Costantino JP, et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(24):3927-32.
654. 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.
655. 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.
656. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. Lancet. 2023.
657. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2020;21(12):1602-10.
658. 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.
659. 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.
660. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauve N, Straver ME, van de Velde CJH, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. Journal of clinical oncology :

official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022:JCO2201565.
661. 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.
662. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. New England Journal of Medicine. 2024;390(13):1163-75.
663. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. SINODAR ONE, an ongoing randomized clinical trial to assess the role of axillary surgery in breast cancer patients with one or two macrometastatic sentinel nodes. Breast. 2016;30:197-200.
664. Algara M, Rodriguez E, Martinez-Arcelus FJ, Salinas J, Sanz X, Beato I, et al. OPTimizing Irradiation through Molecular Assessment of Lymph node (OPTIMAL): a randomized clinical trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2022;176:76-82.
665. Alkner S, de Boniface J, Lundstedt D, Mjaaland I, Ryden L, Vikstrom J, et al. Protocol for the T-REX-trial: tailored regional external beam radiotherapy in clinically node-negative breast cancer patients with 1-2 sentinel node macrometastases - an open, multicentre, randomised non-inferiority phase 3 trial. BMJ Open. 2023;13(9):e075543.
666. 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.
667. Bellefqih S, Elmajjaoui S, Aarab J, Khalil J, Afif M, Lachgar A, et al. Hypofractionated Regional Nodal Irradiation for Women With Node-Positive Breast Cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2017;97(3):563-70.
668. Leong N, Truong PT, Tankel K, Kwan W, Weir L, Olivotto IA. Hypofractionated Nodal Radiation Therapy for Breast Cancer Was Not Associated With Increased Patient-Reported Arm or Brachial Plexopathy Symptoms. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2017;99(5):1166-72.
669. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2019;20(3):352-60.
670. 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.

671. 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.
672. Thorsen LBJ, Overgaard J, Matthiessen LW, Berg M, Stenbygaard L, Pedersen AN, et al. Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(36):4198-206.
673. 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.
674. 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.
675. Meattini I, Becherini C, Caini S, Coles CE, Cortes J, Curigliano G, et al. International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. The lancet oncology. 2024;25(2):e73-e83.
676. Salvestrini V, Kim K, Caini S, Alkner S, Ekholm M, Skytta T, et al. Safety profile of trastuzumab-emtansine (T-DM1) with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2023;186:109805.
677. Becherini C, Visani L, Caini S, Bhattacharya IS, Kirby AM, Nader Marta G, et al. Safety profile of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2023;119:102586.
678. Anscher MS, Arora S, Weinstock C, Amatya A, Bandaru P, Tang C, et al. Association of Radiation Therapy With Risk of Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy: A Pooled Analysis of Trials in the US Food and Drug Administration Database. JAMA oncology. 2022;8(2):232-40.
679. Heather McArthur, Javier Cortes, Rebecca Dent, Joyce O'Shaughnessy, Lajos Pusztai, Sherko Kummel, et al. Abstract PD3-01: Neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early TNBC: Post hoc analysis of adjuvant radiation therapy in the phase 3 KEYNOTE-522 study. Cancer Research; 2023.
680. Ramseier JY, Ferreira MN, Leventhal JS. Dermatologic toxicities associated with radiation therapy in women with breast cancer. International journal of women's dermatology. 2020;6(5):349-56.
681. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van Den Bogaert W, et al. Toxicity at three years with and without irradiation

of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2010;49(1):24-34.
682. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. Chest. 2019;156(1):150-62.
683. 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.
684. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011;100(2):167-75.
685. Wennstig AK, Wadsten C, Garmo H, Fredriksson I, Blomqvist C, Holmberg L, et al. Long-term risk of ischemic heart disease after adjuvant radiotherapy in breast cancer: results from a large population-based cohort. Breast cancer research : BCR. 2020;22(1):10.
686. 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.
687. van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017:Jco2016698480.
688. 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.
689. Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, Beaudre A, Girinsky T, Paul JF, et al. Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: A study based on patient specific artery segments dose calculation. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2015;117(3):467-72.
690. 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.
691. 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.
692. 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.
693. 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.
694. Pedersen RN, Esen B, Mellemkjær L, Christiansen P, Ejlertsen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. Journal of the National Cancer Institute. 2022;114(3):391-9.
695. 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.
696. 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. Lancet. 2019;393(10179):1440-52.
697. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. Lancet. 2023;401(10384):1277-92.
698. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(28):3199-212.
699. 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.
700. 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.
701. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(1):14-20.
702. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, Piette F, Ejlertsen B, Pritchard KI, et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. The lancet oncology. 2011;12(12):1134-42.
703. de Gregorio A, Janni W, Friedl TWP, Nitz U, Rack B, Schneeweiss A, et al. The impact of anthracyclines in intermediate and high-risk HER2-negative early breast cancer-a pooled analysis of the randomised clinical trials PlanB and SUCCESS C. British journal of cancer. 2022;126(12):1715-24.

704. Del Mastro L, Poggio F, Blondeaux E, De Placido S, Giuliano M, Forestieri V, et al. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2022;23(12):1571-82.
705. Goldvaser H, Majeed H, Ribnikar D, Šeruga B, Ocaña A, Cescon DW, et al. Influence of control group therapy on the benefit from dose-dense chemotherapy in early breast cancer: a systemic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2018;169(3):413-25.
706. Mackey JR, Pieńkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Long-term outcomes after adjuvant treatment of sequential versus combination docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: BCIRG-005 randomized trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(6):1041-7.
707. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(26):3197-204.
708. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(21):2353-60.
709. Bono P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Alanko T, Kokko R, Asola R, Turpeenniemi-Hujanen T, et al. Docetaxel 100 versus 80 mg/m2 as adjuvant treatments of early breast cancer: an exploratory analysis of a randomised trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(3):595-6.
710. van Mackelenbergh MT, Seither F, Möbus V, O'Shaughnessy J, Martin M, Joensuu H, et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy - A meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2022;166:185-201.
711. 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.
712. Mason SR, Willson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Goodwin A. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2023;9(9):Cd014805.
713. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(16):1816-37.

714. NICE. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Diagnostics guidance [DG34]. Chapter 1: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [Cited 2023-11-29]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/dg34/chapter/1-recommendations.
715. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(23):3726-34.
716. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. The lancet oncology. 2010;11(1):55-65.
717. Sparano J, Gray RJ, Makower D, Albain KS, Hayes DF, Geyer C, et al. Abstract GS1-05: Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An Update Including 12-Year Event Rates. Cancer Research. 2023;83(5_Supplement):GS1-05-GS1-.
718. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2021;385(25):2336-47.
719. Sparano JA, Crager MR, Tang G, Gray RJ, Stemmer SM, Shak S. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(6):557-64.
720. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early 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. 2019;30(8):1194-220.
721. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Oncotype DX vid bröstcancer: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; [Cited 2023-11-29]. Available from: https://www.tlv.se/medicinteknik/halsoekonomiska-bedomningar/avslutade-bedomningar/arkiv/2021-07-12-halsoekonomisk-bedomning-av-oncotype-dx-vid-brostcancer.html.
722. MPT-rådet. Genexpressionsanalys inför beslut om adjuvant behandling av bröstcancer: Medicintekniska Produktrådet, Regionerna i samverkan; 2022 [Cited 2023-11-29]. Available from: https://janusinfo.se/download/18.510ef4417d14cc072fc7d8f/1669624210367/MTP-r%C3%A5dets%20rekommendation%20prognostiska%20plattformar.pdf.
723. 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.
724. 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.
725. 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.
726. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(2):339-45.
727. Jensen MB, Lænkholm AV, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T, et al. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. Breast cancer research : BCR. 2018;20(1):79.
728. Jensen MB, Lænkholm AV, Balslev E, Buckingham W, Ferree S, Glavicic V, et al. The Prosigna 50-gene profile and responsiveness to adjuvant anthracycline-based chemotherapy in high-risk breast cancer patients. NPJ breast cancer. 2020;6:7.
729. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Prosigna vid bröstcancer: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; [Cited 2023-11-29]. Available from: https://www.tlv.se/medicinteknikforetag/halsoekonomiska-bedomningar/avslutade-bedomningar/arkiv/2021-07-12-halsoekonomisk-bedomning-av-prosigna-vid-brostcancer.html.
730. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2011;17(18):6012-20.
731. 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).
732. 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.
733. 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.
734. 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.
735. 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.
736. 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.
737. EBCTCG, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2011;378(9793):771-84.
738. Ma SJ, Oladeru OT, Singh AK. Association of Endocrine Therapy With Overall Survival in Women With Small, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer. JAMA network open. 2020;3(8):e2013973.
739. Lopes Cardozo JMN, Byng D, Drukker CA, Schmidt MK, Binuya MA, van 't Veer LJ, et al. Outcome without any adjuvant systemic treatment in stage I ER+/HER2- breast cancer patients included in the MINDACT trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(3):310-20.
740. Houvenaeghel G, de Nonneville A, Cohen M, Classe JM, Reyal F, Mazouni C, et al. Contribution of endocrine therapy in oestrogen receptor-positive pT1a-b breast cancer: Results of a retrospective study. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2022;176:58-69.
741. 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.
742. 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.
743. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(7):1370-5.
744. Gray RG, Bradley R, Braybrooke J, Clarke M, Hills RK, Peto R, et al. Effects of ovarian ablation or suppression on breast cancer recurrence and survival: Patient-level meta-analysis of 14,993 pre-menopausal

women in 25 randomized trials. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):503-.
745. 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.
746. 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.
747. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(7):1376-82.
748. 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.
749. 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.
750. Bellet M, Gray KP, Francis PA, Láng I, Ciruelos E, Lluch A, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(14):1584-93.
751. Guerrero A, Gavilá J, Folkerd E, Ortiz B, Martínez F, García A, et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(3):674-9.
752. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341-52.
753. 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.
754. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(11):1398-404.

755. Smith I, Yardley D, Burris H, De Boer R, Amadori D, McIntyre K, et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(10):1041-8.
756. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(25):2772-9.
757. Hills RK, Oesterreich S, Metzger O, Dabbs D, Pan H, Braybrooke J, et al. Abstract PD14-08: Effectiveness of aromatase inhibitors versus tamoxifen in lobular compared to ductal carcinoma: Individual patient data meta-analysis of 9328 women with central histopathology, and 7654 women with e-Cadherin status. Cancer Research. 2022;82(4_Supplement):PD14-08-PD14-08.
758. 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.
759. 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.
760. Pala L, De Pas T, Pagan E, Sala I, Catania C, Zattarin E, et al. Tailoring the optimal duration of the extended adjuvant endocrine therapy in patients with early-stage breast cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Breast. 2023;69:258-64.
761. 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.
762. 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.
763. Liefers G-J, Noordhoek I, Putter H, Wong J, Siuliukina N, Zhang Y, et al. Predictive performance of breast cancer index (BCI) and clinical treatment score post-5 years (CTS5) in the IDEAL study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):545-.
764. Wimmer K, Hlauschek D, Balic M, Pfeiler G, Greil R, Singer CF, et al. Correction: Is the CTS5 a helpful decision-making tool in the extended adjuvant therapy setting? Breast cancer research and treatment. 2024.

765. Rastogi P, Bandos H, Lucas PC, van 't Veer L, 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. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):502-.
766. Liefers G-J, Kranenbarg EM-K, Duijm-de Carpentier M, van de Velde CJH, Kleijn M, Dreezen C, et al. Abstract GS5-10: Utility of the 70-gene MammaPrint test for prediction of extended endocrine therapy benefit in patients with early-stage breast cancer in the IDEAL Trial. Cancer Research. 2023;83(5_Supplement):GS5-10-GS5-.
767. 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.
768. 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.
769. 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.
770. 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-.
771. O'Regan R, Zhang Y, Fleming GF, Francis P, Kammler R, Viale G, et al. Abstract GS1-06: Evaluation of the Breast Cancer Index in premenopausal women with early-stage HR+ breast cancer in the SOFT trial. Cancer Research. 2023;83(5_Supplement):GS1-06-GS1-.
772. 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.
773. 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.
774. 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.
775. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinsignon V, Bardet A, et al. Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and

Breast Cancer Recurrence Risk. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(24):2762-72.
776. 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.
777. 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).
778. 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.
779. 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.
780. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2020;31(12):1650-63.
781. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(3):282-93.
782. Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang CS, Crown JP, Bardia A, et al. LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2− early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. Annals of Oncology. 2024;35:S1207.
783. Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, Fasching PA, Crown J, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(17_suppl):LBA500-LBA.
784. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2024;390(12):1080-91.
785. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;10:Cd007847.
786. 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.
787. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet. 1999;353(9169):1993-2000.
788. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Ductal carcinoma in situ: treatment and prognosis. UpToDate; 2018.
789. Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Serrano D, Boni L, Buttiron Webber T, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Recurrence in Breast Noninvasive Neoplasia: A 10-Year Follow-Up of TAM-01 Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(17):3116-21.
790. 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.
791. Sestak I, Cuzick J, Bonanni B, Bundred N, Levy C, Loib S, et al. Abstract GS2-02: 12 year results of anastrozole versus tamoxifen for the prevention of breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in-situ. Cancer Research. 2021;81(4_Supplement):GS2-02-GS2-.
792. 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.
793. 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.
794. 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.
795. 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.
796. Conte PF, Bisagni G, Piacentini F, Sarti S, Minichillo S, Anselmi E, et al. Nine-weeks versus one-year trastuzumab for early-stage HER2+ breast cancer: 10-year update of the Short-HER phase III randomized trial. 2023;41(17_suppl):LBA637-LBA.
797. 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.

798. 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.
799. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(34):5700-6.
800. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Parè L, Villacampa G, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. The lancet oncology. 2023;24(3):273-85.
801. 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.
802. Sawaki M, Taira N, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, et al. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(32):3743-52.
803. Papakonstantinou A, Matikas A, Bengtsson NO, Malmström P, Hedayati E, Steger G, et al. Efficacy and safety of tailored and dose-dense adjuvant chemotherapy and trastuzumab for resected HER2-positive breast cancer: Results from the phase 3 PANTHER trial. Cancer. 2020;126(6):1175-82.
804. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(5):1215-21.
805. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. Annals of Oncology. 2022;33(9):986-7.
806. 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.
807. Holmes FA, Moy B, Delaloge S, Chia SKL, Ejlertsen B, Mansi J, et al. Overall survival with neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2023;184:48-59.
808. 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.
809. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1353-61.
810. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. The lancet oncology. 2011;12(7):631-41.
811. 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.
812. Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, Blanchette PS, Clemons MJ, Dhesy-Thind S, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(7):787-800.
813. Van Poznak C. UpToDate, Educator Resources. Topic 776, Version 48.0: Wolters Kluwer [Cited 2023-12-10]. Available from: https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/uptodate.
814. Levy S, Fayez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. Bone. 2009;44(3):428-30.
815. Gralow JR, Barlow WE, Paterson AHG, M'Iao J L, Lew DL, Stopeck AT, et al. Phase III Randomized Trial of Bisphosphonates as Adjuvant Therapy in Breast Cancer: S0307. Journal of the National Cancer Institute. 2020;112(7):698-707.
816. Vliek SB, Noordhoek I, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van Rossum AGJ, Dezentje VO, Jager A, et al. Daily Oral Ibandronate With Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer (BOOG 2006-04): Randomized Phase III TEAM-IIB Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(25):2934-45.
817. 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.
818. Beltran-Bless AA, Clemons MJ, Fesl C, Greil R, Pond GR, Balic M, et al. Does the number of 6-monthly adjuvant zoledronate infusions received affect treatment efficacy for early breast cancer? A sub-study of ABCSG-12. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2023;180:108-16.
819. 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.
820. 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.
821. 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.
822. Johansson ALV, Fredriksson I, Mellemkjaer L, Stensheim H, Lähteenmäki P, Winther JF, et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer: An overview using nationwide registry data in Sweden 1970-2018. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2021;155:106-15.
823. Lundberg FE, Stensheim H, Ullenhag GJ, Sahlgren HM, Lindemann K, Fredriksson I, et al. Risk factors for the increasing incidence of pregnancy-associated cancer in Sweden - a population-based study. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2023.
824. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. Lancet. 1998;352(9137):1359-60.
825. Zografos E, Korakiti AM, Andrikopoulou A, Rellias I, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, et al. Germline mutations in a clinic-based series of pregnancy associated breast cancer patients. BMC cancer. 2021;21(1):572.
826. 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.
827. Suelmann BBM, van Dooijeweert C, van der Wall E, Linn S, van Diest PJ. Pregnancy-associated breast cancer: nationwide Dutch study confirms a discriminatory aggressive histopathologic profile. Breast cancer research and treatment. 2021;186(3):699-704.
828. 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.
829. Boudy AS, Ferrier C, Selleret L, Zilberman S, Arfi A, Sussfeld J, et al. Prognosis of HER2-positive pregnancy-associated breast cancer: Analysis from the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) network. Breast. 2020;54:311-8.
830. Puchar A, Despierres M, Boudy AS, Selleret L, Gligorov J, Richard S, et al. Prognosis of triple-negative breast cancer associated with pregnancy: A propensity score-matched analysis from the French CALG (Cancer Associé à la Grossesse) network. Breast. 2022;61:168-74.
831. Muñoz-Montaño WR, Cabrera-Galeana P, De la Garza-Ramos C, Azim HA, Tabares A, Perez V, et al. Prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy and early postpartum according to immunohistochemical subtype: A matched case–control study. Breast cancer research and treatment. 2021;188(2):489-500.
832. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994;191(1):245-8.

833. 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.
834. Bourgioti C, Konidari M, Gourtsoyianni S, Moulopoulos LA. Imaging during pregnancy: What the radiologist needs to know. Diagnostic and interventional imaging. 2021;102(10):593-603.
835. 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.
836. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e210-e6.
837. 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.
838. 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.
839. Soleimani V, Jahanbin B. Breast Cytology and Pathology in Pregnancy and Lactation. Advances in experimental medicine and biology. 2020;1252:27-32.
840. Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. Breast disease. 2015;35(3):157-66.
841. 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.
842. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2016;316(9):952-61.
843. Loibl S, Azim HA, Jr., Bachelot T, Berveiller P, Bosch A, Cardonick E, et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2023;34(10):849-66.
844. Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. Br J Radiol. 1999;72(860):773-80.
845. 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.
846. 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.
847. 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.
848. Boere I, Lok C, Poortmans P, Koppert L, Painter R, Vd Heuvel-Eibrink MM, et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes,

presentation during pregnancy and therapeutic modalities. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2022;82:46-59.
849. 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.
850. Needleman S, Powell M. Radiation hazards in pregnancy and methods of prevention. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2016;33:108-16.
851. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. The lancet oncology. 2005;6(5):328-33.
852. Greskovich JF, Jr., Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. Semin Oncol. 2000;27(6):633-45.
853. Woitek R, Prayer D, Hojreh A, Helbich T. Radiological staging in pregnant patients with cancer. ESMO open. 2016;1(1):e000017.
854. Mattsson S, Leide-Svegborn S, Andersson M. X-RAY AND MOLECULAR IMAGING DURING PREGNANCY AND BREASTFEEDING-WHEN SHOULD WE BE WORRIED? Radiation protection dosimetry. 2021;195(3-4):339-48.
855. Cancer under graviditet - Vägledning: Regionala cancercentrum i Samverkan; 2019 [cited 2020 30 Jan]. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancer-under-graviditet/.
856. 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.
857. 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.
858. 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.
859. 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.
860. Vasco Ramirez M, Valencia GC. Anesthesia for Nonobstetric Surgery in Pregnancy. Clinical obstetrics and gynecology. 2020;63(2):351-63.
861. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. American journal of surgery. 2005;190(3):467-73.
862. 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.
863. Blundo C, Giroda M, Fusco N, Sajjadi E, Venetis K, Leonardi MC, et al. Early Breast Cancers During Pregnancy Treated With Breast-Conserving Surgery in the First Trimester of Gestation: A Feasibility Study. Frontiers in oncology. 2021;11:723693.

864. 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.
865. 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.
866. 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.
867. 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.
868. 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.
869. 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.
870. 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.
871. 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.
872. 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.
873. Chiba A, Bunce EE. Ductal Carcinoma In Situ in Pregnant Women. Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990). 2021;116(5 Suppl):S113-s9.
874. 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.
875. 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.
876. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. Cancer treatment reviews. 2001;27(1):1-7.
877. 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.
878. 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.
879. 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.
880. 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.
881. 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.
882. Greiber IK, Viuff JH, Storgaard L, Karlsen MA, Lidegaard Ø, Mikkelsen AP, et al. Long-Term Morbidity and Mortality in Children After In Utero Exposure to Maternal Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(34):3975-84.
883. Van Assche IA, Huis In 't Veld EA, Van Calsteren K, van Gerwen M, Blommaert J, Cardonick E, et al. Cognitive and Behavioral Development of 9-Year-Old Children After Maternal Cancer During Pregnancy: A Prospective Multicenter Cohort Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(8):1527-32.
884. Lundberg FE, Gkekos L, Rodriguez-Wallberg KA, Fredriksson I, Johansson ALV. Risk of obstetric and perinatal complications in women presenting with breast cancer during pregnancy and the first year postpartum in Sweden 1973-2017: A population-based matched study. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2023.
885. 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.
886. 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.
887. Ngu SF, Ngan HY. Chemotherapy in pregnancy. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2016;33:86-101.
888. 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.
889. 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.
890. 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.
891. 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.
892. Rouzier R, Werkoff G, Uzan C, Mir O, Gligorov J, Selleret L, et al. Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as non-pregnancy-associated breast cancer in the neoadjuvant setting. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22(7):1582-7.
893. 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.
894. Maggen C, Wolters V, Cardonick E, Fumagalli M, Halaska MJ, Lok CAR, et al. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. Current oncology reports. 2020;22(2):17.
895. 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.
896. 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.
897. 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.
898. Cardonick EH, O'Laughlin AE, So SC, Fleischer LT, Akoto S. Paclitaxel use in pregnancy: neonatal follow-up of infants with positive detection of intact paclitaxel and metabolites in meconium at birth. European journal of pediatrics. 2022;181(4):1763-6.
899. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. Cancers. 2020;12(12).
900. 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.
901. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. The lancet oncology. 2018;19(3):337-46.

902. Jiang X, Ye Z, Yu W, Fang Q, Jiang Y. Chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of case reports and series. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2021;47(10):3425-36.
903. Zheng X, Zhu Y, Zhao Y, Feng S, Zheng C. Taxanes in combination with platinum derivatives for the treatment of ovarian cancer during pregnancy: A literature review. International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2017;55(9):753-60.
904. Wang M, Yin Z, Miao J, Wu Y. The fetal outcomes after neoadjuvant platinum and paclitaxel chemotherapy during pregnancy: analysis of three cases and review of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2022;305(1):49-54.
905. Geijteman ECT, Wensveen CWM, Duvekot JJ, van Zuylen L. A child with severe hearing loss associated with maternal cisplatin treatment during pregnancy. Obstet Gynecol. 2014;124(2 Pt 2 Suppl 1):454-6.
906. Sella T, Exman P, Ren S, Freret TS, Economy KE, Chen WY, et al. Outcomes after treatment of breast cancer during pregnancy including taxanes and/or granulocyte colony-stimulating factor use: findings from a multi-institutional retrospective analysis. Breast cancer research and treatment. 2022;194(3):597-606.
907. Andrikopoulou A, Apostolidou K, Chatzinikolaou S, Bletsa G, Zografos E, Dimopoulos MA, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: an update. BMC cancer. 2021;21(1):463.
908. 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.
909. Gallagher CM, More K, Kamath T, Masaquel A, Guerin A, Ionescu-Ittu R, et al. Delay in initiation of adjuvant trastuzumab therapy leads to decreased overall survival and relapse-free survival in patients with HER2-positive non-metastatic breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2016;157(1):145-56.
910. Gullo G, Walsh N, Fennelly D, Bose R, Walshe J, Tryfonopoulos D, et al. Impact of timing of trastuzumab initiation on long-term outcome of patients with early-stage HER2-positive breast cancer: the "one thousand HER2 patients" project. British journal of cancer. 2018;119(3):374-80.
911. Gougis P, Grandal B, Jochum F, Bihan K, Coussy F, Barraud S, et al. Treatments During Pregnancy Targeting ERBB2 and Outcomes of Pregnant Individuals and Newborns. JAMA network open. 2023;6(10):e2339934.
912. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. Breast. 2004;13(6):446-51.
913. Buonomo B, Brunello A, Noli S, Miglietta L, Del Mastro L, Lambertini M, et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. Breast care (Basel, Switzerland). 2020;15(2):148-56.
914. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis. Fertil Steril. 2004;81(4):1158-9; author reply 9.
915. Tatsumi T, Jwa S, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito HJHR. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or

neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. 2017;32(1):125-32.
916. Taskin O, Gokdeniz R, Atmaca R, Burak FJHR. Normal pregnancy outcome after inadvertent exposure to long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist in early pregnancy. 1999;14(5):1368-71.
917. Hill N, Madarnas Y. Failure of ovarian ablation with goserelin in a pre-menopausal breast cancer patient resulting in pregnancy: a case report and review of the literature. Breast cancer research and treatment. 2011;129(1):265-8.
918. Mittra A, Naqash AR, Murray JH, Finnigan S, Kwak-Kim J, Ivy SP, et al. Outcomes of Pregnancy During Immunotherapy Treatment for Cancer: Analysis of Clinical Trials Sponsored by the National Cancer Institute. The oncologist. 2021;26(10):e1883-e6.
919. Borgers JS, Heimovaara JH, Cardonick E, Dierickx D, Lambertini M, Haanen JB, et al. Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy. 2021;22(12):e550-e61.
920. Tehrani OS. Systemic Treatments in Pregnancy-Associated Breast Cancer. Advances in experimental medicine and biology. 2020;1252:115-24.
921. Zagouri F, Dedes N, Papatheodoridi A, Liontos M, Dimopoulos MA. Supportive medication in cancer during pregnancy. BMC pregnancy and childbirth. 2020;20(1):747.
922. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. Reproductive toxicology (Elmsford, NY). 2006;22(4):578-9.
923. Sokal A, Elefant E, Leturcq T, Beghin D, Mariette X, Seror R. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2019;30(1):221-9.
924. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2013;310(15):1601-11.
925. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. The New England journal of medicine. 2009;360(24):2528-35.
926. Sun L, Xi Y, Wen X, Zou W. Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2021;16(9):e0257584.
927. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. Rheumatic diseases clinics of North America. 2017;43(3):489-502.
928. Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. Reproductive toxicology (Elmsford, NY). 2019;83:14-20.
929. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Patorno E, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With

Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2018;320(23):2429-37.
930. Cao X, Sun M, Yang Q, Wang Q, Hou L, Wang J, et al. Risk of abnormal pregnancy outcomes after using ondansetron during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in pharmacology. 2022;13:951072.
931. Viguera AC, Freeman MP, Kobylski LA, Rossa ET, Gaccione P, Chitayat D, et al. Risk of Major Malformations Following First-Trimester Exposure to Olanzapine: Preliminary Data From the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications. Journal of clinical psychopharmacology. 2023;43(2):106-12.
932. 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.
933. 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.
934. 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.
935. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(29):3293-305.
936. 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.
937. Lambertini M, Viglietti G. Pregnancies in young women with diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer. Oncotarget. 2019;10(8):803-4.
938. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2024;331(1):49-59.
939. 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.
940. Lambertini M, Ameye L, Hamy A-S, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations. 2020;38(26):3012-23.
941. 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.

942. 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.
943. Perachino M, Poggio F, Arecco L, Blondeaux E, Spinaci S, Marrocco C, et al. Update on Pregnancy Following Breast Cancer Diagnosis and Treatment. The Cancer Journal. 2022;28:176-82.
944. 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.
945. 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.
946. 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.
947. 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.
948. 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.
949. 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.
950. 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.
951. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. Reproductive biomedicine online. 2010;20(6):783-8.
952. Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer-a prospective nationwide Swedish multicenter study. Hum Reprod. 2020;35(4):929-38.
953. Rodriguez-Wallberg K. [Methods for fertility preservation]. Lakartidningen. 2023;120.
954. 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.
955. 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.

956. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril. 2018;110(3):380-6.
957. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. Human reproduction open. 2020;2020(4):hoaa052.
958. 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.
959. 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.
960. 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.
961. 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.
962. 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.
963. 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.
964. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015;126(1):187-95.
965. Oktay K, Rodriguez-Wallberg K, Munster P. Ovarian protection during adjuvant chemotherapy. The New England journal of medicine. 2015;372(23):2268-9.
966. Rodriguez-Wallberg K, Turan V, Munster P, Oktay K. Can ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(2):357.
967. Dolmans MM, Taylor HS, Rodriguez-Wallberg KA, Blumenfeld Z, Lambertini M, von Wolff M, et al. Utility of gonadotropin-releasing

hormone agonists for fertility preservation in women receiving chemotherapy: pros and cons. Fertil Steril. 2020;114(4):725-38.
968. Kenny A. Rodriguez-Wallberg HK, Theodoros Foukakis Jiong Li, Mika Gissler Anna Sara Oberg, Jonas Bergh & Frida E. Lundberg. Gonadotropin Releasing Hormone agonist (GnRHa) during chemotherapy and post-cancer childbirths– A Nationwide population-based cohort study of 24 922 women diagnosed with cancer in Sweden. IN PRESS NOV 2023. ClinicalMedicine,. 2023.
969. 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.
970. 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.
971. 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.
972. 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.
973. Patel A, Schwarz EB. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. Contraception. 2012;86(3):191-8.
974. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2012;26(3):379-90.
975. 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.
976. 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.
977. 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.
978. de Boer AZ, van der Hulst HC, de Glas NA, Marang-van de Mheen PJ, Siesling S, de Munck L, et al. Impact of Older Age and Comorbidity on Locoregional and Distant Breast Cancer Recurrence: A Large Population-Based Study. The oncologist. 2020;25(1):e24-e30.
979. Johnson HM, Irish W, Muzaffar M, Vohra NA, Wong JH. Quantifying the relationship between age at diagnosis and breast cancer-specific mortality. Breast cancer research and treatment. 2019;177(3):713-22.

980. Freedman RA, Keating NL, Lin NU, Winer EP, Vaz-Luis I, Lii J, et al. Breast cancer-specific survival by age: Worse outcomes for the oldest patients. Cancer. 2018;124(10):2184-91.
981. 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/.
982. 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.
983. Van Abbema D, Vissers P, de Vos-Geelen J, Lemmens V, Janssen-Heijnen M, Tjan-Heijnen VJC. Trends in overall survival and treatment patterns in two large population-based cohorts of patients with breast and colorectal cancer. 2019;11(9):1239.
984. 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.
985. 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.
986. 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.
987. 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.
988. Syed BM, Green AR, Rakha EA, Morgan DAL, Ellis IO, Cheung KL. Age-Related Biology of Early-Stage Operable Breast Cancer and Its Impact on Clinical Outcome. Cancers. 2021;13(6).
989. 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.
990. 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.
991. 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.
992. 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.

993. 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.
994. 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.
995. 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.
996. 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.
997. 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.
998. 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.
999. 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.
1000. 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.
1001. 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.
1002. 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.
1003. 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.
1004. Poorvu PD, Vaz-Luis I, Freedman RA, Lin NU, Barry WT, Winer EP, et al. Variation in guideline-concordant care for elderly patients with metastatic breast cancer in the United States. Breast cancer research and treatment. 2018;168(3):727-37.
1005. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of

undertreatment. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(14):1858-69.
1006. Hansen CW, Vogsen M, Kodahl AR. Management and outcomes after neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer in older versus younger women. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2022;61(11):1362-8.
1007. Vyas A, Mantaian T, Kamat S, Kurian S, Kogut SJJogo. Association of guideline-concordant initial systemic treatment with clinical and economic outcomes among older women with metastatic breast cancer in the United States. 2021;12(7):1092-9.
1008. 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.
1009. Ludmir EB, Mainwaring W, Lin TA, Miller AB, Jethanandani A, Espinoza AF, et al. Factors Associated With Age Disparities Among Cancer Clinical Trial Participants. JAMA oncology. 2019;5(12):1769-73.
1010. Gidwani R, Franks JA, Enogela EM, Caston NE, Williams CP, Aswani MS, et al. Survival in the Real World: A National Analysis of Patients Treated for Early-Stage Breast Cancer. JCO oncology practice. 2022;18(2):e235-e49.
1011. 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.
1012. Freedman RA, Foster JC, Seisler DK, Lafky JM, Muss HB, Cohen HJ, et al. Accrual of Older Patients With Breast Cancer to Alliance Systemic Therapy Trials Over Time: Protocol A151527. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(4):421-31.
1013. 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.
1014. 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.
1015. Återstående medellivslängd vid födelsen och vid 65 år efter kön 1970–2022 samt framskrivning 2023–2070: Statistiska Centralbyrån; 2023 [cited 2024 17 Jan]. Available from: https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/befolkning/befolkningsframskrivningar/befolkningsframskrivningar/pong/tabell-och-diagram/aterstaende-medellivslangd-vid-fodelsen-och-vid-65-ar-efter-kon-samt-framskrivning/.
1016. Extermann M. Management issues for elderly patients with breast cancer. Current treatment options in oncology. 2004;5(2):161-9.
1017. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International

Society of Geriatric Oncology (SIOG). The lancet oncology. 2021;22(7):e327-e40.
1018. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;9(9):Cd006211.
1019. Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofeszoc K, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(26):4293-312.
1020. Disalvo D, Moth E, Soo WK, Garcia MV, Blinman P, Steer C, et al. The effect of comprehensive geriatric assessment on care received, treatment completion, toxicity, cancer-related and geriatric assessment outcomes, and quality of life for older adults receiving systemic anti-cancer treatment: A systematic review. Journal of geriatric oncology. 2023;14(8):101585.
1021. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(2):288-300.
1022. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017;123(10):1721-30.
1023. Chavarri-Guerra Y, Hendricks CB, Brown S, Marcum C, Hander M, Segota ZE, et al. The Burden of Breast Cancer Predisposition Variants Across The Age Spectrum Among 10 000 Patients. Journal of the American Geriatrics Society. 2019;67(5):884-8.
1024. Kurian AW, Bernhisel R, Larson K, Caswell-Jin JL, Shadyab AH, Ochs-Balcom H, et al. Prevalence of Pathogenic Variants in Cancer Susceptibility Genes Among Women With Postmenopausal Breast Cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2020;323(10):995-7.
1025. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, Moss N, Gandhi A, Wilson C, et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. Breast cancer research and treatment. 2014;144(3):569-76.
1026. Robertson JFR, Paridaens RJ, Lichfield J, Bradbury I, Campbell C. Meta-analyses of phase 3 randomised controlled trials of third generation aromatase inhibitors versus tamoxifen as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2021;145:19-28.
1027. Madigan LI, Dinh P, Graham JD. REVIEW Open Access. 2020.
1028. Allevi G, Strina C, Andreis D, Zanoni V, Bazzola L, Bonardi S, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. British journal of cancer. 2013;108(8):1587-92.

1029. Morgan JL, Reed MW, Wyld L. Primary endocrine therapy as a treatment for older women with operable breast cancer - a comparison of randomised controlled trial and cohort study findings. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2014;40(6):676-84.
1030. Roberts S, Rojas A, DiRaimo G, Orlando M, Gachabayov M, Castaldi M. Defer surgery in operable breast cancer: how long is too long? Breast cancer (Tokyo, Japan). 2022;29(2):224-33.
1031. Chan KS, Chong MTH, Chia CLK, Cheung KL. Revisiting primary endocrine therapy versus surgery in older women with breast cancer: meta-analysis. The British journal of surgery. 2023;110(4):420-31.
1032. Syed BM, Al-Khyatt W, Johnston SJ, Wong DW, Winterbottom L, Kennedy H, et al. Long-term clinical outcome of oestrogen receptor-positive operable primary breast cancer in older women: a large series from a single centre. British journal of cancer. 2011;104(9):1393-400.
1033. Wyld L, Reed MWR, Morgan J, Collins K, Ward S, Holmes GR, et al. Bridging the age gap in breast cancer. Impacts of omission of breast cancer surgery in older women with oestrogen receptor positive early breast cancer. A risk stratified analysis of survival outcomes and quality of life. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2021;142:48-62.
1034. 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.
1035. Morgan JL, George J, Holmes G, Martin C, Reed MWR, Ward S, et al. Breast cancer surgery in older women: outcomes of the Bridging Age Gap in Breast Cancer study. The British journal of surgery. 2020;107(11):1468-79.
1036. 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.
1037. 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.
1038. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Medical and surgical postoperative complications after breast conservation versus mastectomy in older women with breast cancer: Swedish population-based register study of 34 139 women. The British journal of surgery. 2023;110(3):344-52.
1039. 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.
1040. 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.

1041. Angarita FA, Elmi M, Zhang Y, Look Hong NJJBCR, Treatment. Patient-reported factors influencing the treatment decision-making process of older women with non-metastatic breast cancer: a systematic review of qualitative evidence. 2018;171:545-64.
1042. 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.
1043. 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.
1044. 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.
1045. 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.
1046. 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.
1047. 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.
1048. 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.
1049. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Polata S, Müller T, Kühn T, et al. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. EClinicalMedicine. 2023;55:101756.
1050. Choosing Wisely: An Initiative of the ABIM Foundation. Published Jul 12, 2016: Society of Surgical Oncology; 2016 [2024-01-17]. Available from: http://www.choosingwisely.org/societies/society-of-surgical-oncology/
1051. 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.
1052. Castelo M, Sutradhar R, Faught N, Mata D, Hahn E, Nguyen L, et al. The Association Between Surgical Axillary Staging, Adjuvant Treatment

Use and Survival in Older Women with Early Stage Breast Cancer: A Population-Based Study. Annals of surgical oncology. 2023;30(7):3901-12.
1053. 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. 2014;383(9917):603-13.
1054. 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.
1055. 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.
1056. 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.
1057. 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.
1058. 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.
1059. 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.
1060. 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.
1061. 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.
1062. 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.
1063. 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.
1064. 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.
1065. 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.
1066. 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.
1067. 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.
1068. 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.
1069. 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.
1070. 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.
1071. 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.
1072. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. Hematology/oncology clinics of North America. 2000;14(1):193-212, x-xi.
1073. 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.
1074. 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.
1075. 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.
1076. Rosenstock AS, Lei X, Tripathy D, Hortobagyi GN, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Short-term mortality in older patients treated

with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2016;157(2):339-50.
1077. Hubbert L, Mallios P, Karlström P, Papakonstantinou A, Bergh J, Hedayati E. Long-term and real-life incidence of cancer therapy-related cardiovascular toxicity in patients with breast cancer: a Swedish cohort study. Frontiers in oncology. 2023;13:1095251.
1078. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. Breast. 2007;16 Suppl 2:S159-65.
1079. 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.
1080. 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.
1081. 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.
1082. 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.
1083. Battisti NML, De Glas N, Soto-Perez-de-Celis E, Liposits G, Bringuier M, Walko C, et al. Chemotherapy and gene expression profiling in older early luminal breast cancer patients: An International Society of Geriatric Oncology systematic review. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2022;172:158-70.
1084. Brain E, Viansone AA, Bourbouloux E, Rigal O, Ferrero J-M, Kirscher S, et al. Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):500-.
1085. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. Breast Cancer Research. 2010;12(1):R1.
1086. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, de Craen AJ, Putter H, van de Velde CJ, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. British journal of cancer. 2016;114(4):395-400.
1087. Ward SE, Holmes GR, Ring A, Richards PD, Morgan JL, Broggio JW, et al. Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Older Women: An Analysis of Retrospective English Cancer Registration Data. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2019;31(7):444-52.
1088. van der Plas-Krijgsman WG, Giardiello D, Putter H, Steyerberg EW, Bastiaannet E, Stiggelbout AM, et al. Development and validation of the

PORTRET tool to predict recurrence, overall survival, and other-cause mortality in older patients with breast cancer in the Netherlands: a population-based study. The lancet Healthy longevity. 2021;2(11):e704-e11.
1089. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(6):608-18.
1090. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer. 2012;118(13):3377-86.
1091. Schmidt M, Nitz U, Reimer T, Schmatloch S, Graf H, Just M, et al. Adjuvant capecitabine versus nihil in older patients with node-positive/high-risk node-negative early breast cancer receiving ibandronate - The ICE randomized clinical trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2023;194:113324.
1092. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, Gravina A, Iodice G, Labonia V, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(4):675-82.
1093. 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.
1094. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(8):1177-83.
1095. 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.
1096. 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.
1097. 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.
1098. 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.
1099. 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.
1100. 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.
1101. 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.
1102. 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.
1103. 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.
1104. 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.
1105. 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.
1106. 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.
1107. 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.
1108. 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.
1109. 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.

1110. Colombo A, Meroni CA, Cipolla CM, Cardinale D. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2013;15(4):410-24.
1111. 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.
1112. Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I, Jr., et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. The lancet oncology. 2013;14(11):1121-8.
1113. Battisti NML, De Glas N, Sedrak MS, Loh KP, Liposits G, Soto-Perez-de-Celis E, et al. Use of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors in older patients with ER-positive HER2-negative breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. Therapeutic advances in medical oncology. 2018;10:1758835918809610.
1114. Petrelli F, Dottorini L, Di Menna G, Borgonovo K, Parati MC, Rea CG, et al. The role of CDK4/6 inhibitors in older and younger patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. The Breast. 2023;71:138-42.
1115. Jerusalem G, Mariani G, Ciruelos EM, Martin M, Tjan-Heijnen VC, Neven P, et al. Safety of everolimus plus exemestane in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer progressing on prior non-steroidal aromatase inhibitors: primary results of a phase IIIb, open-label, single-arm, expanded-access multicenter trial (BALLET). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(9):1719-25.
1116. Smorenburg CH, de Groot SM, van Leeuwen-Stok AE, Hamaker ME, Wymenga AN, de Graaf H, et al. A randomized phase III study comparing pegylated liposomal doxorubicin with capecitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer: results of the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Research Group BOOG. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(3):599-605.
1117. Leo S, Arnoldi E, Repetto L, Coccorullo Z, Cinieri S, Fedele P, et al. Eribulin Mesylate as Third or Subsequent Line Chemotherapy for Elderly Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: A Multicentric Observational Study of GIOGer (Italian Group of Geriatric Oncology)-ERIBE. The oncologist. 2019;24(6):e232-e40.
1118. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, Vuylsteke P, Curigliano G, Waters S, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. The lancet oncology. 2018;19(3):323-36.
1119. Freedman RA, Minami CA, Winer EP, Morrow M, Smith AK, Walter LC, et al. Individualizing Surveillance Mammography for Older Patients After Treatment for Early-Stage Breast Cancer: Multidisciplinary Expert

Panel and International Society of Geriatric Oncology Consensus Statement. JAMA oncology. 2021;7(4):609-15.
1120. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. JNCI cancer spectrum. 2018;2(4):pky062.
1121. Valachis A, Carlqvist P, Ma Y, Szilcz M, Freilich J, Vertuani S, et al. Overall survival of patients with metastatic breast cancer in Sweden: a nationwide study. British journal of cancer. 2022;127(4):720-5.
1122. Valachis A, Carlqvist P, Szilcz M, Freilich J, Vertuani S, Holm B, et al. Use of classifiers to optimise the identification and characterisation of metastatic breast cancer in a nationwide administrative registry. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2021;60(12):1604-10.
1123. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(17):1951-62.
1124. 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.
1125. Cabel L, Berger F, Cottu P, Loirat D, Rampanou A, Brain E, et al. Clinical utility of circulating tumour cell-based monitoring of late-line chemotherapy for metastatic breast cancer: the randomised CirCe01 trial. British journal of cancer. 2021;124(7):1207-13.
1126. Brenner Thomsen C, Dandanell Juul A, Lefèvre AC, Glismand Truelsen C, Dizdarevic E, Ryssel H, et al. Reporting on circulating tumor DNA monitoring in metastatic cancer-From clinical validity to clinical utility. Cancer. 2022;128(11):2052-7.
1127. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ^{18}FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. European radiology. 2011;21(12):2604-17.
1128. Dayes IS, Metser U, Hodgson N, Parpia S, Eisen AF, George R, et al. Impact of (18)F-Labeled Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Versus Conventional Staging in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(23):3909-16.
1129. 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.
1130. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, Bagnardi V, Viale G, Curigliano G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2014;50(2):277-89.
1131. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with

extended follow-up. Breast cancer research and treatment. 2019;174(3):719-29.
1132. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im S-A, Gelmon KA, et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(9):994-1000.
1133. 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.
1134. 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.
1135. Albanell J, Martínez MT, Ramos M, O'Connor M, de la Cruz-Merino L, Santaballa A, et al. Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014-12 (FLIPPER). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2022;161:26-37.
1136. 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.
1137. Breast Cancer, Metastatic. Volume 33, Issue S7: Annals of Oncology; 2022 [Cited 2023-12-07]. Available from: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)03887-X/pdf.
1138. Canelo-Aybar C, Carrera L, Beltrán J, Posso M, Rigau D, Lebeau A, et al. Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). Cancer medicine. 2021;10(7):2191-204.
1139. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2022;28(5):851-9.
1140. 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.
1141. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(24):2465-72.

1142. 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;35(25):2875-84.
1143. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(8):1015-24.
1144. 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. 2020;6(1):116-24.
1145. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2022;28(16):3433-42.
1146. 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.
1147. Brandão M, Maurer C, Ziegelmann PK, Pondé NF, Ferreira A, Martel S, et al. Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis. ESMO open. 2020;5(4).
1148. Mastrantoni L, Orlandi A, Palazzo A, Garufi G, Fabi A, Daniele G, et al. The likelihood of being helped or harmed as a patient-centred tool to assess cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors clinical impact and safety in metastatic breast cancer: a systematic review and sensitivity-analysis. EClinicalMedicine. 2023;56:101824.
1149. Sonke GS, Van Ommen - Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology. 2023;41(17_suppl):LBA1000-LBA.
1150. 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.

1151. 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.
1152. 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.
1153. 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.
1154. 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;7(12):1791-9.
1155. Bidard F-C, Hardy-Bessard A-C, Dalenc F, Bachelot T, Pierga J-Y, de la Motte Rouge T, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The lancet oncology. 2022;23(11):1367-77.
1156. 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.
1157. Jacquet E, Lardy-Cléaud 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.
1158. 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.
1159. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. 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.
1160. 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.

1161. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan SC, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(25):3917-21.
1162. Park IH, Ro J, Lee KS, Kim EA, Kwon Y, Nam BH, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(16):2705-11.
1163. Kim JY, Im SA, Jung KH, Ro J, Sohn J, Kim JH, et al. Fulvestrant plus goserelin versus anastrozole plus goserelin versus goserelin alone for hormone receptor-positive, HER2-negative tamoxifen-pretreated premenopausal women with recurrent or metastatic breast cancer (KCSG BR10-04): a multicentre, open-label, three-arm, randomised phase II trial (FLAG study). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2018;103:127-36.
1164. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;1(1):Cd011093.
1165. Robertson JFR, Jiang Z, Di Leo A, Ohno S, Pritchard KI, Ellis M, et al. A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg vs. alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2019;26(6):703-11.
1166. 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.
1167. Lu Y-S, Mahidin EIBM, Azim H, Eralp Y, Yap Y-S, Im S-A, et al. Abstract GS1-10: Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2− advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. Cancer Research. 2023;83(5_Supplement):GS1-10-GS1-.
1168. 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.
1169. 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.
1170. 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.

1171. 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.
1172. Xu H, Wang Y, Han Y, Wu Y, Wang J, Xu B. CDK4/6 inhibitors versus PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: An updated systematic review and network meta-analysis of 28 randomized controlled trials. Frontiers in oncology. 2022;12:956464.
1173. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. 2023;388(22):2058-70.
1174. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. The lancet oncology. 2022;23(7):851-64.
1175. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(28):3246-56.
1176. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(24):4004-13.
1177. Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahtani R, Ma C, DeMichele A, et al. Abstract GS3-06: GS3-06 Palbociclib After CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-treated ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Cancer Research. 2023;83(5_Supplement):GS3-06-GS3-.
1178. Llombart-Cussac A, Harper-Wynne C, Perello A, Hennequin A, Fernandez A, Colleoni M, et al. Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR[+])/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):1001-.
1179. Kalinsky K, Layman RM, Kaufman PA, Graff SL, Bianchini G, Martin M, et al. postMONARCH: A phase 3 study of abemaciclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in patients with HR+, HER2-, metastatic breast cancer following progression on a CDK4 & 6 inhibitor

and endocrine therapy. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):TPS1117-TPS.
1180. Houghton PJ. Everolimus. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2010;16(5):1368-72.
1181. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(12):2357-62.
1182. 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.
1183. 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.
1184. 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.
1185. 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.
1186. 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.
1187. 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.
1188. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Annals of Oncology. 2020;31(11):1526-35.
1189. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline

BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(9):1939-47.
1190. Robson M, Ruddy KJ, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;120:20-30.
1191. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;2013(12):Cd008792.
1192. 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.
1193. 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.
1194. 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.
1195. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(12):1980-6.
1196. 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.
1197. 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.
1198. Lee H, Park S, Kang JE, Lee HM, Kim SA, Rhie SJ. Efficacy and safety of nanoparticle-albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based taxanes for metastatic breast cancer: A meta-analysis. Scientific Reports. 2020;10(1):530.
1199. Jiang Z, Yang Y, Li L, Yue Z, Lan L, Pan Z. Capecitabine monotherapy in advanced breast cancer resistant to anthracycline and taxane: A meta-analysis. Journal of cancer research and therapeutics. 2018;14(Supplement):S957-s63.
1200. 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.
1201. Yuan P, Hu X, Sun T, Li W, Zhang Q, Cui S, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast

cancer: A randomised clinical trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;112:57-65.
1202. 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.
1203. Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y, Zhang FC. A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. The breast journal. 2013;19(2):180-8.
1204. Dent S, Messersmith H, Trudeau M. Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a systematic review. Breast cancer research and treatment. 2008;108(3):319-31.
1205. Xie Z, Zhang Y, Jin C, Fu D. Gemcitabine-based chemotherapy as a viable option for treatment of advanced breast cancer patients: a meta-analysis and literature review. Oncotarget. 2018;9(6):7148-61.
1206. 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.
1207. 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.
1208. Cabel L, Carton M, Pistilli B, Dalenc F, Vanlemnens L, Levy C, et al. Outcome beyond third-line chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer in the French ESME program. Breast. 2021;56:18-25.
1209. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet. 2023;402(10411):1423-33.
1210. Xu B, Ma F, Wang S, Yan M, Li W, Sohn J, et al. LBA4 Sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician’s choice (TPC) in Asian patients with hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2–) metastatic breast cancer (mBC): Results from the phase III EVER-002 study. Annals of Oncology. 2023;34:S1485.
1211. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, Pernas Simon S, De Laurentiis M, Wang S, et al. LBA11 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2–) breast cancer (BC): Primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial. Annals of Oncology. 2023;34:S1264-S5.
1212. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2022;387(1):9-20.
1213. Modi S, Jacot W, Iwata H, Park YH, Losada MJV, Li W, et al. 376O Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician’s choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low

unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. Annals of Oncology. 2023;34:S334-S5.
1214. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The lancet oncology. 2020;21(4):519-30.
1215. Cortés 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.
1216. Huober J, Weder P, Ribi K, Thürlimann B, Thery JC, Li Q, et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab With or Without Chemotherapy Followed by Emtansine in ERBB2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2023;9(10):1381-9.
1217. 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.
1218. Perez EA, López-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.
1219. 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.
1220. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: Final results from MARIANNE. Cancer. 2019;125(22):3974-84.
1221. 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.
1222. Arpino G, de la Haba Rodríguez J, Ferrero J-M, De Placido S, Osborne CK, Klingbiel D, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and an Aromatase

Inhibitor for HER2-Positive and Hormone Receptor–Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: PERTAIN Final Analysis. Clinical Cancer Research. 2023;29(8):1468-76.
1223. Hua X, Bi XW, Zhao JL, Shi YX, Lin Y, Wu ZY, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2022;28(4):637-45.
1224. Schettini F, Conte B, Buono G, De Placido P, Parola S, Griguolo G, et al. T-DM1 versus pertuzumab, trastuzumab and a taxane as first-line therapy of early-relapsed HER2-positive metastatic breast cancer: an Italian multicenter observational study. ESMO open. 2021;6(2):100099.
1225. Hamilton EP, Hurvitz SAea. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of DESTINY-Breast03. Journal of Clinical Oncology. 2024;Volume 42
1226. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2023;401(10371):105-17.
1227. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10371):105-17.
1228. Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. ESMO open. 2022;7(4):100554.
1229. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(6):732-42.
1230. Yamamoto Y, Iwata H, Takahashi M, Yoshinami T, Ueno T, Toyama T, et al. Pertuzumab retreatment in patients with HER2-positive locally advanced/metastatic breast cancer: Overall survival results of a phase III randomized trial (JBCRG-M05: PRECIOUS). Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):1015-.
1231. 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.
1232. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10390):1773-85.

1233. 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.
1234. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(3):321-9.
1235. 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.
1236. Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R, Guo M, Berrak E, Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(8):1525-31.
1237. 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.
1238. 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.
1239. 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.
1240. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. The oncologist. 2010;15(9):924-34.
1241. 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.

1242. 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: Updated Results of ALTERNATIVE. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(1):79-89.
1243. 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.
1244. 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. 2023;41(8):1501-10.
1245. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(21):2460-7.
1246. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(3):397-404.
1247. 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.
1248. Kwa MJ, Adams S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): Where to go from here. Cancer. 2018;124(10):2086-103.
1249. 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.
1250. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(8):983-93.
1251. 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.
1252. 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.
1253. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2022;387(3):217-26.
1254. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Post-hoc analysis of IMpassion130. Annals of Oncology. 2019;30:v858-v9.
1255. Noske A, Wagner DC, Schwamborn K, Foersch S, Steiger K, Kiechle M, et al. Interassay and interobserver comparability study of four programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemistry assays in triple-negative breast cancer. Breast. 2021;60:238-44.
1256. Boman C, Zerdes I, Mårtensson K, Bergh J, Foukakis T, Valachis A, et al. Discordance of PD-L1 status between primary and metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2021;99:102257.
1257. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel-Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2021;113(12):1733-43.
1258. Dent R, André F, Gonçalves A, Martin M, Schmid P, Schütz F, et al. IMpassion132 double-blind randomised phase III trial of chemotherapy with or without atezolizumab for early relapsing unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Annals of Oncology.
1259. 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.
1260. 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.
1261. 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.
1262. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative

metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(11):2773-80.
1263. 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.
1264. Carey LA, Loirat D, Punie K, Bardia A, Diéras V, Dalenc F, et al. Sacituzumab govitecan as second-line treatment for metastatic triple-negative breast cancer-phase 3 ASCENT study subanalysis. NPJ breast cancer. 2022;8(1):72.
1265. Twelves C, Kaufman PA, Awada A, Im S-A, Lalayan B, Xie R, et al. Abstract P1-03-02: Efficacy of eribulin mesylate in HER2-low and HER2-0 metastatic breast cancer (MBC): Results from an analysis of two phase 3 studies. Cancer Research. 2023;83(5_Supplement):P1-03-2-P1--2.
1266. Kuksis M, Gao Y, Tran W, Hoey C, Kiss A, Komorowski AS, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Neuro-oncology. 2021;23(6):894-904.
1267. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer. 2003;97(12):2972-7.
1268. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2011;17(14):4834-43.
1269. Olson EM, Najita JS, Sohl J, Arnaout A, Burstein HJ, Winer EP, et al. Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. Breast. 2013;22(4):525-31.
1270. Brosnan EM, Anders CK. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies. Annals of translational medicine. 2018;6(9):163.
1271. Untch M, Geyer CE, Huang C, Loibl S, Wolmark N, Mano MS, et al. LBA4 - Peripheral neuropathy (PN), thrombocytopenia (TCP) and central nervous system (CNS) recurrence: An update of the phase III KATHERINE trial of post-neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) or trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive HER2-positive breast cancer (BC). Annals of Oncology. 2019;30:ix183.
1272. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Practical radiation oncology. 2022;12(4):265-82.
1273. Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU, Morikawa A, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Management of Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(23):2636-55.

1274. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(10):1019-29.
1275. Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2020;26(20):5310-9.
1276. Cottu P, Ring A, Abdel-Razeq H, Marchetti P, Cardoso F, Salvador Bofill J, et al. Ribociclib plus letrozole in subgroups of special clinical interest with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. Breast. 2022;62:75-83.
1277. Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. Nature medicine. 2023;29(8):2110-20.
1278. Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. Neuro-oncology. 2023;25(1):157-66.
1279. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(5):492-516.
1280. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(6):1116-21.
1281. Hurvitz SA, Modi S, Li W, Park YH, Chung W, Kim SB, et al. 377O A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast (DB) -01, -02, and -03. Annals of Oncology. 2023;34:S335-S6.
1282. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. Nature medicine. 2022;28(9):1840-7.
1283. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial(☆). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2020;31(10):1350-8.
1284. Ho AY, Barker CA, Arnold BB, Powell SN, Hu ZI, Gucalp A, et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab

and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Cancer. 2020;126(4):850-60.
1285. Schlam I, Gatti-Mays ME. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer Brain Metastases. The oncologist. 2022;27(7):538-47.
1286. Diéras V, Weaver R, Tolaney SM, Bardia A, Punie K, Brufsky A, et al. Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. Cancer Research. 2021;81(4_Supplement):PD13-07-PD13-07.
1287. Senkus E, Delaloge S, Domchek SM, Conte P, Im SA, Xu B, et al. Olaparib efficacy in patients with germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the phase III OlympiAD trial. International journal of cancer Journal international du cancer. 2023;153(4):803-14.
1288. Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. Critical reviews in oncology/hematology. 2019;135:85-94.
1289. Fitzpatrick A, Iravani M, Mills A, Vicente D, Alaguthurai T, Roxanis I, et al. Genomic profiling and pre-clinical modelling of breast cancer leptomeningeal metastasis reveals acquisition of a lobular-like phenotype. Nature communications. 2023;14(1):7408.
1290. Scott BJ, Oberheim-Bush NA, Kesari S. Leptomeningeal metastasis in breast cancer - a systematic review. Oncotarget. 2016;7(4):3740-7.
1291. Le Rhun E, Weller M, van den Bent M, Brandsma D, Furtner J, Rudà R, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO open. 2023;8(5):101624.
1292. Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, van der Sande JJ, Aaronson NK, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. European Journal of Cancer. 2004;40(18):2726-33.
1293. Le Rhun E, Wallet J, Mailliez A, Le Deley MC, Rodrigues I, Boulanger T, et al. Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomeningeal metastasis from breast cancer. Neuro-oncology. 2020;22(4):524-38.
1294. Lee YC, Hsieh CC, Chuang JP, Li CY. The necessity of intrathecal chemotherapy for the treatment of breast cancer patients with leptomeningeal metastasis: A systematic review and pooled analysis. Current problems in cancer. 2017;41(5):355-70.
1295. Carausu M, Carton M, Darlix A, Pasquier D, Leheurteur M, Debled M, et al. Breast cancer patients treated with intrathecal therapy for leptomeningeal metastases in a large real-life database. Volume 6, Issue 3: ESMO; 2021 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8134714/pdf/main.pdf.
1296. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;10(10):Cd003474.

1297. 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.
1298. 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.
1299. 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.
1300. 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.
1301. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. Journal of clinical medicine. 2021;10(1).
1302. Pasquier D, Bidaut L, Oprea-Lager DE, deSouza NM, Krug D, Collette L, et al. Designing clinical trials based on modern imaging and metastasis-directed treatments in patients with oligometastatic breast cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging and Breast Cancer Groups. The lancet oncology. 2023;24(8):e331-e43.
1303. Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, Korzeniowski M, Pavoni JF, Hamamura AC, et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: A systematic review with meta-analysis. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2021;164:245-50.
1304. Miglietta F, Visani L, Marini S, Griguolo G, Vernaci GM, Bottosso M, et al. Oligometastatic breast cancer: Dissecting the clinical and biological uniqueness of this emerging entity. Can we pursue curability? Cancer treatment reviews. 2022;110:102462.
1305. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet. 2019;393(10185):2051-8.
1306. 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.
1307. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, Borges VF, Salama JK, Al-Hallaq HA, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT)

and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):1007-.
1308. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, Peacock J, Summers J, Eddy S, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: a prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study. The lancet oncology. 2021;22(1):98-106.
1309. Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. Cancer Res. 1998;58(7):1367-71.
1310. Kwiatkowska E, Teresiak M, Lamperska KM, Karczewska A, Breborowicz D, Stawicka M, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer patients in the Polish population. Human mutation. 2001;17(1):73.
1311. Csokay B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, Besznyak I, Ramus S, Ponder B, et al. High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. Cancer Res. 1999;59(5):995-8.
1312. Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. Cancer Res. 2003;63(2):342-7.
1313. 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.
1314. 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.
1315. 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.
1316. Konduri S, Singh M, Bobustuc G, Rovin R, Kassam A. Epidemiology of male breast cancer. Breast. 2020;54:8-14.
1317. 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.
1318. 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.
1319. 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.
1320. Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(15):1647-58.

1321. Bostany G, Yanjun Chen MS, Liton Francisco BA. Cardiac Dysfunction Among Breast Cancer Survivors: Role of Cardiotoxic Therapy and Cardiovascular Risk Factors. ASCO Publications

Journal of Clinical Oncology. 2024.
1322. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2022;43(41):4229-361.
1323. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. Eur Heart J. 2019;40(22):1756-63.
1324. Kunskapsstyrning hälso- och sjukvård. Vårdprogram levnadsvanor Stockholm: SKR; 2024 [Cited 2024-06-14]. Available from: https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/publiceradekunskapsstod/levnadsvanor/vardprogramlevnadsvanor.72359.html.
1325. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. European journal of heart failure. 2020;22(11):1945-60.
1326. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. 2020;22(11):1966-83.
1327. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. European journal of heart failure. 2020;22(2):350-61.
1328. Andersson A, Näslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmer B. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. International journal of cancer Journal international du cancer. 2009;124(8):1914-7.
1329. Eiger D, Franzoi MA, Pondé N, Brandão M, de Angelis C, Schmitt Nogueira M, et al. Cardiotoxicity of trastuzumab given for 12 months compared to shorter treatment periods: a systematic review and meta-analysis of six clinical trials. ESMO open. 2020;5(1).
1330. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, Rastogi P, Cecchini RS, Lambertini M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. Breast cancer research and treatment. 2020;179(1):161-71.

1331. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. Expert opinion on drug safety. 2017;16(9):1021-38.
1332. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. British journal of cancer. 2020;122(10):1453-60.
1333. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. BMJ (Clinical research ed). 2018;363:k3845.
1334. Franchi M, Tritto R, Tarantini L, Navazio A, Corrao G. Adjuvant Hormonotherapy and Cardiovascular Risk in Post-Menopausal Women with Breast Cancer: A Large Population-Based Cohort Study. Cancers. 2021;13(9).
1335. Sund M, Garcia-Argibay M, Garmo H, Ahlgren J, Wennstig AK, Fredriksson I, et al. Aromatase inhibitors use and risk for cardiovascular disease in breast cancer patients: A population-based cohort study. Breast. 2021;59:157-64.
1336. 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.
1337. Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, Miccini F, Scoccia L, Giulietti M, et al. Different Cardiotoxicity of Palbociclib and Ribociclib in Breast Cancer: Gene Expression and Pharmacological Data Analyses, Biological Basis, and Therapeutic Implications. BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy. 2019;33(6):613-20.
1338. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, Robidoux A, Martín M, Nortier JWR, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(11):1073-9.
1339. 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.
1340. Prionas ND, Park CC. Contralateral Disease Begets Contralateral Treatment. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2022;113(3):490.
1341. Moossdorff M, Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Strobbe LJ, Voogd AC, Smidt ML, et al. Contralateral lymph node recurrence in breast cancer: Regional event rather than distant metastatic disease. A systematic review of the literature. European journal of surgical oncology : the journal of

the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2015;41(9):1128-36.
1342. Krishnamurthy S, Ashfaq R, Shin HJ, Sneige N. Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: a reappraisal of an old problem. Cancer. 2000;90(6):342-9.
1343. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. Critical reviews in oncology/hematology. 2013;88(2):427-36.
1344. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. Archives of pathology & laboratory medicine. 2016;140(7):665-71.
1345. Toussaint A, Piaget-Rossel R, Stormacq C, Mathevet P, Lepigeon K, Taffé P. Width of margins in phyllodes tumors of the breast: the controversy drags on?-a systematic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2021;185(1):21-37.
1346. Chao X, Chen K, Zeng J, Bi Z, Guo M, Chen Y, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis. BMC cancer. 2019;19(1):372.
1347. Lu Y, Chen Y, Zhu L, Cartwright P, Song E, Jacobs L, et al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of surgical oncology. 2019;26(5):1263-75.
1348. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. Cancer. 2006;107(7):1448-58.
1349. Zakaria S, Pantvaidya G, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. Breast cancer research and treatment. 2007;102(2):137-42.
1350. Goh SSN, Syn NLX, Lim CJE, Lee RE, Samuel M, Ng CWQ. Oncologic outcomes after breast-conserving surgery with radiotherapy versus mastectomy in patients with Paget's disease of the breast: systematic review and meta-analysis. The British journal of surgery. 2023;110(11):1451-7.
1351. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, Oh JL, Woodward W, Yu TK, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. Cancer. 2010;116(17):4000-6.
1352. 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.
1353. Tsai C, Zhao B, Chan T, Blair SL. Treatment for occult breast cancer: A propensity score analysis of the National Cancer Database. American journal of surgery. 2020;220(1):153-60.
1354. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(13):966-75.

1355. Jagsi R, Mason G, Overmoyer BA, Woodward WA, Badve S, Schneider RJ, et al. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research. Breast cancer research and treatment. 2022;192(2):235-43.
1356. Metovic J, Bragoni A, Osella-Abate S, Borella F, Benedetto C, Gualano MR, et al. Clinical Relevance of Tubular Breast Carcinoma: Large Retrospective Study and Meta-Analysis. Frontiers in oncology. 2021;11:653388.
1357. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. Breast. 2020;49:87-92.
1358. Cserni G, Quinn CM, Foschini MP, Bianchi S, Callagy G, Chmielik E, et al. Triple-Negative Breast Cancer Histological Subtypes with a Favourable Prognosis. Cancers. 2021;13(22).
1359. Zhang H, Zhang N, Moran MS, Li Y, Liang Y, Su P, et al. Special subtypes with favorable prognosis in breast cancer: A registry-based cohort study and network meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2020;91:102108.
1360. Mills AM, C EG, S MW, C MB, Atkins KA. Pure Apocrine Carcinomas Represent a Clinicopathologically Distinct Androgen Receptor-Positive Subset of Triple-Negative Breast Cancers. The American journal of surgical pathology. 2016;40(8):1109-16.
1361. Wu W, Wu M, Peng G, Shi D, Zhang J. Prognosis in triple-negative apocrine carcinomas of the breast: A population-based study. Cancer medicine. 2019;8(18):7523-31.
1362. Saridakis A, Berger ER, Harigopal M, Park T, Horowitz N, Le Blanc J, et al. Apocrine Breast Cancer: Unique Features of a Predominantly Triple-Negative Breast Cancer. Annals of surgical oncology. 2021;28(10):5610-6.
1363. Trapani D, Giugliano F, Uliano J, Zia VAA, Marra A, Viale G, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy in patients with special histology subtypes of triple-negative breast cancer: a systematic review. Breast cancer research and treatment. 2021;187(2):323-37.
1364. Ghabach B, Anderson WF, Curtis RE, Huycke MM, Lavigne JA, Dores GM. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): a population-based cohort study. Breast cancer research : BCR. 2010;12(4):R54.
1365. Grabenstetter A, Brogi E, Zhang H, Razavi P, Reis-Filho JS, VanZee KJ, et al. Solid-basaloid variant of adenoid cystic carcinoma of the breast with near complete response to neoadjuvant chemotherapy. NPJ breast cancer. 2022;8(1):93.
1366. Gong P, Xia C, Yang Y, Lei W, Yang W, Yu J, et al. Clinicopathologic profiling and oncologic outcomes of secretory carcinoma of the breast. Sci Rep. 2021;11(1):14738.
1367. Dores GM, Qubaiah O, Mody A, Ghabach B, Devesa SS. A population-based study of incidence and patient survival of small cell carcinoma in the United States, 1992-2010. BMC cancer. 2015;15:185.
1368. Martinez EO, Jorns JM, Kong AL, Kijak J, Lee WY, Huang CC, et al. Primary Breast Neuroendocrine Tumors: An Analysis of the National Cancer Database. Annals of surgical oncology. 2022;29(10):6339-46.

1369. Schroeder MC, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Miller LD, Thomas A. Early and Locally Advanced Metaplastic Breast Cancer: Presentation and Survival by Receptor Status in Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 2010-2014. The oncologist. 2018;23(4):481-8.
1370. Yang X, Tang T, Zhou T. Prognosis and clinicopathological characteristics of metaplastic breast cancer: A meta-analysis. Medicine. 2022;101(49):e32226.
1371. 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.
1372. 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.
1373. 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.
1374. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, Ware L, Head K, Burton MJ, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;9(9):Cd012555.
1375. Cautela J, Zeriouh S, Gaubert M, Bonello L, Laine M, Peyrol M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. Journal for immunotherapy of cancer. 2020;8(2).
1376. 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.
1377. 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.
1378. 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.
1379. 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.
1380. 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.
1381. 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.
1382. 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.
1383. 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.
1384. 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.
1385. 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.
1386. 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.
1387. 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.
1388. 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.
1389. 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.
1390. 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.
1391. Cold S, Cold F, Jensen MB, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlertsen B. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A

Danish Observational Cohort Study. Journal of the National Cancer Institute. 2022;114(10):1347-54.
1392. Sund M, Garmo H, Andersson A, Margolin S, Ahlgren J, Valachis A. Estrogen therapy after breast cancer diagnosis and breast cancer mortality risk. Breast cancer research and treatment. 2023;198(2):361-8.
1393. 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.
1394. 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.
1395. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(4):CD001500.
1396. 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.
1397. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause (New York, NY). 2020;27(5):526-34.
1398. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. The oncologist. 2020;25(12):e1846-54.
1399. 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.
1400. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 2002;99(4):556-62.
1401. Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. Maturitas. 1991;14(1):23-31.
1402. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas. 1996;23(3):259-63.
1403. 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.

1404. Dinapoli L, Colloca G, Di Capua B, Valentini V. Psychological Aspects to Consider in Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Current oncology reports. 2021;23(3):38.
1405. Carreira H, Williams R, Müller M, Harewood R, Stanway S, Bhaskaran K. Associations Between Breast Cancer Survivorship and Adverse Mental Health Outcomes: A Systematic Review. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(12):1311-27.
1406. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Lakartidningen. 2005:102.
1407. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
1408. 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.
1409. 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.
1410. 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.
1411. Gao Y, Wang R, Jiang J, Hu Y, Li H, Wang Y. ACEI/ARB and beta-blocker therapies for preventing cardiotoxicity of antineoplastic agents in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Heart failure reviews. 2023;28(6):1405-15.
1412. Zhao F, Ren D, Shen G, Ahmad R, Dong L, Du F, et al. Toxicity of extended adjuvant endocrine with aromatase inhibitors in patients with postmenopausal breast cancer: A Systemtic review and Meta-analysis. Critical reviews in oncology/hematology. 2020;156:103114.
1413. Kaiser K, Cameron KA, Beaumont J, Garcia SF, Lacson L, Moran M, et al. What does risk of future cancer mean to breast cancer patients? Breast cancer research and treatment. 2019;175(3):579-84.
1414. Saltbæk L, Horsboel TA, Offersen BV, Andersson M, Friberg AS, Skriver SK, et al. Patterns in detection of recurrence among patients treated for breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2020;184(2):365-73.
1415. 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.
1416. Lam DL, Houssami N, Lee JM. Imaging Surveillance After Primary Breast Cancer Treatment. AJR Am J Roentgenol. 2017;208(3):676-86.
1417. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, Sickles EA, Kerlikowske K, Buist DS, et al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2011;305(8):790-9.
1418. Campbell AF, Marshall A, Dunn JA, Donnelly PK, Evans AJ, Elbeltagi NI, et al. Abstract P5-08-04: Mammo-50: Mammographic surveillance in early breast cancer patients aged over 50 years – patient reported

outcomes 3 years post diagnosis. Cancer Research. 2023;83(5_Supplement):P5-08-4-P5--4.
1419. Witteveen A, Vliegen IM, Sonke GS, Klaase JM, MJ IJ, Siesling S. Personalisation of breast cancer follow-up: a time-dependent prognostic nomogram for the estimation of annual risk of locoregional recurrence in early breast cancer patients. Breast cancer research and treatment. 2015;152(3):627-36.
1420. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(19):4010-8.
1421. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2009;114(3):403-12.
1422. Smith D, Sepehr S, Karakatsanis A, Strand F, Valachis A. Yield of Surveillance Imaging After Mastectomy With or Without Reconstruction for Patients With Prior Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open. 2022;5(12):e2244212-e.
1423. 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. 2002;11(3):228-35.
1424. Geurts SME, de Vegt F, Siesling S, Flobbe K, Aben KKH, van der Heiden-van der Loo M, et al. Pattern of follow-up care and early relapse detection in breast cancer patients. Breast cancer research and treatment. 2012;136(3):859-68.
1425. 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.
1426. Cullinane C, Fleming C, O'Leary DP, Hassan F, Kelly L, O'Sullivan MJ, et al. Association of Circulating Tumor DNA With Disease-Free Survival in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open. 2020;3(11):e2026921.
1427. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. Annals of Oncology. 2023;34(2):200-11.
1428. 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. 2004;8(2):109-17.
1429. 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.
1430. 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.
1431. Brown T, Cruickshank S, Noblet M. Specialist breast care nurses for support of women with breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;2(2):Cd005634.
1432. 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.
1433. Löfgren L, Eloranta S, Krawiec K, Asterkvist A, Lönnqvist C, Sandelin K, et al. Validation of data quality in the Swedish National Register for Breast Cancer. BMC Public Health. 2019;19(1):495.

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för bröstpatologi

2020-05-06 Version 1.

2020-06-01 Version 2.

2021-10-27 Version 3.

2022-02-17 Version 4.

2023-06-18 Version 5.

2024-06-24 Version 6.

Förord

Detta är en uppdaterad version av KVAST-dokumentet från år 2022 och är en bilaga till nationella vårdprogrammet för bröstcancer. Sedan senaste version år 2022 finns uppdaterad beskrivning av HER2-diagnostik inklusive HER2-low. Därutöver korrektion av stavfel och referenser samt förtydligande för genexpressionsanalyser och bildanalys. Även informationen i svarsdelen för lymfkörtlar efter neoadjuvant behandling har uppdaterats.

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 antingen storsnitt användas eller så kan tumörområdet kartläggas genom att delas upp 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, 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 medan SN >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 längdaxeln.

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 snittas bort. Vid makroskopisk metastas i en SN räcker det med fryssnitt från denna SN. Fryssnittning är resurs- och tidskrävande och undersökningens omfattning bör beslutas i överenskommelse med det lokala multidisciplinära teamet.

Immunhistokemi på fryssnitt kan användas efter lokala rutiner. Handläggning av efterföljande formalinfixerat och paraffininbäddat 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 hematoxylin-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 bör immunhistokemisk undersökning med pan-cytokeratiner utföras.

Preparat utan påvisad cancer

Riskreducerande/profylaktisk mastektomi: Noggrann makroskopisk undersökning. 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. 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 (NHG1) versus hög (NHG3) 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 faktumet att över 50 % av samtliga invasiva tumörer hamnar inom intermediärgruppen NHG2, vilken i sig inte utgör en tumörbiologisk entitet, samtidigt som gruppen saknar kliniskt värde [4-6]. NHG2-tumörer kan, med hjälp av genexpressionsanalys eller AI-baserad bildanalys, delas in i antingen en hög- eller lågriskgrupp med avseende på risk för recidiv [7]. Det är av stor vikt för behandlande kliniker att kunna dela in ER+ HER2- bröstcancer i hög eller låg risk, vilket normalt görs genom att väga samman tumörgrad, Ki67 och tumörstadium. Indelningen ligger till grund för beslut om adjuvant systemisk behandling. För att förbättra riskstratifieringen ytterligare bör genexpressionsanalys och/eller digital bildbaserad analys användas i samråd med behandlande kliniker.

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 av operationspreparatet. Mikroinvasiv bröstcancer graderas ej. En specifik grad bör anges (NHG1, NHG2 eller NHG3), och ej som ett intervall (t ex NHG1-2). 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 bedömning 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) och mitoserna blir svåra att skilja från pyknotiska cellkärnor, apoptotiska celler samt autolyserat material. Dessutom minskar antalet mitoser med ökad tid till fixering [8]. 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 4 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 40x 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 diagrammet på sida 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 [9, 10].

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" [10]. 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

ITC:	**≤ 0,2 mm och < 200 celler**
Mikrometastas:	> 0,2 mm eller > 200 celler
Makrometastas:	> 2,0 mm

För att patienten 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 (isolerade tumörceller, 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 [10].

Efter önskemål från Svenska bröstcancergruppen i maj 2024 harmoniseras de svenska riktlinjerna vid bedömningen av lymfkörtelmetastaser efter neoadjuvant behandling med internationella rekommendationer. Således ska benämning av lymfkörtelmetastaser ske oberoende av eventuell given neoadjuvant terapi. Därför ska metastasstorleken anges (samt ITC, mikro- eller makrometastas) oberoende av eventuell neoadjuvant behandling.

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 [11]. 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 [12]. 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 [13]. 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. Separat ackreditering av bröstdiagnostiken (Swedac) är att rekommendera.

Om analysmetoden (instrument, protokoll, reagenser) eller preparathantering (fixering, dehydrering, bäddning) ändras, ska validering utföras.

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 [13]. Indelning sker alltså med hjälp av en kombination av morfologisk klassificering och immunhistokemi. I denna indelning tas hänsyn till ER, PR, Ki67 och NHG där den senare spelar en avgörande roll. För detaljerad beskrivning hänvisas till Nationella vårdprogrammet bröstcancer, kap 9; "kategorisering av tumören" [14].

Östrogen- och progesteronreceptorstatus – immunhistokemisk metod

Målet för östrogenreceptorbestämning (ER) är att förutsäga kliniskt svar på endokrin terapi [15] och målet för progesteronreceptoranalys (PR) är prognostisk [15]. Bägge har dock betydelse för subtypsindelning enligt ovan [14].

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 ≥ 10 %

Positiv PR-status ≥ 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 [16-19]. 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 (s.k. weighted global score) [20]. 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. Bildanalytiska metoder förbättrar Ki67 analysen 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.

HER2-status – analysmetoder

Kontroller och validering

HER2 är en prognostisk och prediktiv biomarkör som identifierar patienter som har nytta av HER2-riktad behandling [21-24]. Rutinmässigt analyseras HER2 med immunhistokemi och kompletteras med in situ hybridisering (ISH) vid tvetydiga utfall (HER2 2+). Studier visar att även sekvenseringsbaserad analys (DNA- och RNA-sekvensering) och kvantitativ PCR kan ge tillförlitliga resultat [25-27].

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 kraftigt positiv membranfärgning där den luminala delen av membranen är negativ (mindre vanligt, kan ses vid mikropapillär differentiering) [28] och skall betraktas som 2+). Komplett kraftig membranfärgning i ≤10 %.

IHC 2+ fall verifieras 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 [29].

ISH-avläsning
Analys av ISH sker enligt algoritm som finns beskriven i detalj i internationella guidelines samt enligt tillverkarens rekommendationer [1, 30]. 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 göra om analysen. Analysen bör också göras om när rikligt med cytoplasmatiska eller extracellulära signaler ses. Minst 20 icke överlappande cellkärnor ska räknas inom ett eller max två olika synfält. 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- eller CEP17-signaler som ligger närmare varandra än sin diameter 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. 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 (40x) 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

HER2-status talande för amplifiering:

- IHC-färgning 3+
- IHC 2+ med ISH kvot ≥2 och samtidigt kopior ≥4
- IHC 2+ med ISH kvot <2 men HER2 kopior ≥6

HER2-status utan påvisad amplifiering:

- Samtliga fall som inte är positiva enligt ovan angivna kriterier.

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”.

Efter diskussion med Svenska Bröstcancergruppen, vårmöte maj 2023 rekommenderas att inte svara ut HER2-analyser som positiva eller negativa utan istället endast ange IHC och SISH-utfall samt eventuellt som HER2-amplifierad eller ej (enligt SISH-analys). Detta för att undvika missförstånd vid sk HER2-low.

Biomarköranalyser – tilläggsanalyser

Tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL)

Utvärdering av stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL) har prognostisk betydelse framförallt för bröstcancerpatienter med trippelnegativa tumörer [1, 31] men även HER2-positiv cancer. Hög andel sTILs är kopplat till ett bättre kliniskt utfall och ett bättre svar på neoadjuvant behandling i trippelnegativa bröstcancrar men även i HER2-positiva bröstcancrar. Kvantifiering av sTILs utförs på HE-snitt enligt internationella riktlinjer [32]. sTILs utvärderas i stromat av hela tumörområdet med en visuell uppskattning. Resultatet presenteras som en procentuell andel, och avrundas till närmaste hela 10-tal. Analysen utförs manuellt, men mycket snart förväntas digital bildanalys finnas tillgänglig. 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) [10]. 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 av 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. Det finns svårigheter att avgöra om enstaka tumörceller i lymfkörtel utgör äkta ITC eller kvarvarande rest efter given onkologisk behandling. Därför ingår tillsvidare alla kvarvarande tumörceller i RCB-analysen och ska därmed räknas in som positiva lymfkörtlar vid beräkning av RCB.

Om systemisk preoperativ behandling övervägs krävs preoperativ diagnostik med biopsi för biomarkörbestämning och tumörgradering som vägledning för behandling. Biomarkörbestämning 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 [36]. Därför är det mycket viktigt att tumområdet är markerat före behandlingen. Detta kan göras med clips 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.

PD-L1-analys

Immunhistokemisk färgning och analys av PD-L1 rekommenderas i vissa fall för ställningstagande till behandling med anti-PD-L1, s.k. checkpointhämmare

vid trippelnegativ bröstcancer [37]. Det är viktigt att poängtera att olika checkpointhämmare 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 vilken är behandlingsprediktiv för atezolizumab samt 22C3 assay vilken är behandlingsprediktiv för pembrolizumab. För bedömning krävs utbildning. Se detaljerad beskrivning av respektive analys på tillverkarens hemsida. Analysen utförs på begäran från kliniker.

Prognostiska analyser: Genexpressionsprofiler och AI-baserad bildanalys

Morfologisk subtypning av den invasiva tumören är av begränsat kliniskt värde. Som komplement kan genexpressionsprofilering (GEP) utföras vilket möjliggör förfinad prognostisk profilering. GEP utförs på excisionspreparatet av ER+ HER2- postmenopausal bröstcancer där det föreligger svårigheter att bedöma patientens risk för recidiv med rutinmetoder (huvudsakligen kategorin NHG2 och Ki67-intermediär) [38]. Det finns ett flertal kommersiella metoder som ger prognostisk, och i vissa fall behandlingsprediktiv information [39-41]. Till detta tillkommer forskningsprojekt som förhoppningsvis kommer kunna appliceras i rutindiagnostiken framöver [42]. I enlighet med TLV och MTP-rådets rekommendationer bör endast Prosigna eller OncotypeDx användas som GEP för klinisk rutindiagnostik. Vid Prosigna-analys ska mikrometastaser räknas som N1 för att inte underskatta patientens risk vid bedömningen. GEP utförs efter beställning från kliniker eller enligt lokala rutiner.

Det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer, NKBC visar en stor variabilitet i biomarkörer och gradering inom och mellan olika patologkliniker [6]. Biomarkörer (ER, HER2, Ki67) och NHG-grad är behandlingsstyrande och därför är det oerhört viktigt att minimera variabilitet och öka precision. Bildanalytiska system för biomarköranalys, cancerdetektion och gradering har potential att minska variabiliteten och öka den diagnostiska träffsäkerheten [43, 44]. Med AI-baserad bildanalys finns också möjlighet att utföra riskprofilering direkt på mikroskopibilder som ett kostnadseffektivt och mycket snabbt alternativ till genexpressionsanalys [7]. I nuläget finns endast en sådan AI-baserad bildanalys, Stratipath, vilken är regulatoriskt godkänd för kliniskt bruk [45]. Bildanalys bör ingå som en del i det digitala arbetsflödet för bröstdiagnostik men samtliga system ska vara CE-märkta, vara lokalt validerade och användas som beslutsstöd [46, 47]. Införande av mer avancerade bildanalytiska system och genexpressionsanalyser bör ske i samråd med behandlande kliniker.

Genomisk profilering – DNA-analys

Genomisk profilering av tumören med DNA-sekvensering utförs rutinmässigt för t ex lungcancer [48] men det finns ett ökande behov av sekvensering även av bröstcancer. Mutationer i *ERRB2, BRCA, ESR1, PIK3CA* och eventuellt *NTRK* har ett prognostiskt och/eller behandlingsprediktivt värde [49-51] vid avancerad sjukdom. Genomisk profilering kommer bli ett viktigt komplement till morfologisk diagnostik och kan identifiera behandlingsgrundande DNA-förändringar [52]. 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 infrastruktursatsning som syftar till att integrera breda och validerade genpaneler i rutinsjukvården framöver [53]. Men redan idag finns kommersiella CE-godkända metoder tillgängliga för bred genomisk profilering [54].
Den generella rekommendationen är att analys bör ske av biopsimaterial från cancerrecidiv eller fjärrmetastas. Genomisk profilering kan även utföras genom så kallad vätskebiopsi direkt från ett blodprov [55] som del i forskningsprojekt. Samtliga metoder ska utföras i samråd med behandlande kliniker.

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 preparat och 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 och 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 preparat 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 i stället 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 procentuell 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 om resultatet är amplifierat/icke-amplifierat, ej utfört eller ej bedömbart. Ange även antal HER2-kopior, antal CEP17-kopior samt kvot.

Ki67-index, %. Anges som global score, medelvärde Ki67 enligt 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).

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-cancerfokus, 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 [10].

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 höger + vänster

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 Kapitel 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 online-register. På vissa håll i landet fyller man i data direkt i registret. Arbete pågår för att skapa en gemensam databas för patologisvar och registrering i kvalitetsregistret i laboratorieinformationssystemet. Patologivariabler (enligt 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 (NHG1 / NHG2 / NHG3)
- ER-status (positiv / negativ)
- HER2-status (amplifierad / icke-amplifierad)
- Ki67-grupp (låg / intermediär / hög)
- Histopatologisk respons efter neoadjuvant behandling enligt AJCC/TNM (komplett respons/ partiell respons / ingen respons)

Författare (KVAST-gruppen för bröstpatologi)

Sammankallande - Balazs Acs, Södersjukhuset, Stockholm

Anna Ehinger, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Anikó Kovács, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Eugenia Colon-Cervantes, Unilabs S:t Göran, Stockholm

Åsa Rundgren, Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm

Johannes van Brakel, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Anna Boden, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping

Anette Bauer, Region Dalarna, Falun

Gunilla Rask, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Referenser

1. Lakhani S. Breast tumours. Who classification of breast tumours. 2nd ed. ed. 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. Wang Y, Acs B, Robertson S, Liu B, Solorzano L, Wählby C, et al. Improved breast cancer histological grading using deep learning. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(1):89-98.
8. 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.
9. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK ;: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Nationellt vårdprogram Bröstcancer [2024-01-23]. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
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. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. International Immuno-olcology. Group ITV: Biomarker Working Group on Breast cancer; [Cited 2024-01-23]. Available from: https://www.tilsinbreastcancer.org/.
32. 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.
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; [Cited 2021-10-26]. Available from: http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3.

36. Murray M. Nonneoplastic alterations of the mammary epithelium can mimic atypia. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009;133(5):722-8.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Shmatko A, Ghaffari Laleh N, Gerstung M, Kather JN. Artificial intelligence in histopathology: enhancing cancer research and clinical oncology. Nature cancer. 2022;3(9):1026-38.
44. 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.
45. Stratipath [Online] [Cited 2024-01-23]. Available from: https://www.stratipath.com/.
46. 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.
47. Acs B, Hartman J. Next generation pathology: artificial intelligence enhances histopathology practice. The Journal of pathology. 2020;250(1):7-8.
48. Shames DS, Wistuba, II. The evolving genomic classification of lung cancer. The Journal of pathology. 2014;232(2):121-33.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. Genomic Medicine Sweden. [Online] Kristianstad: Genomic Medicine Sweden (GMS); [Cited 2024-01-23]. Available from: https://genomicmedicine.se/.
54. 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.
55. Marcinak CT, Murtaza M, Wilke LG. Genomic Profiling and Liquid Biopsies for Breast Cancer. The Surgical clinics of North America. 2023;103(1):49-61.

BILAGA 2

Riktlinjer för volymer och teknik vid strålbehandling av bröstcancer

Version 6

Dokumentet reviderades av styrgruppen för SBRG:

Sara Alkner, Onkolog, Skånes universitetssjukhus Lund
Cecilia Björksund, Dosplanerare, Centrallasarettet Växjö
Maria Hällje, Dosplanerare, Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg
Sofia Kopf Bäckström, Sjukhusfysiker, Västmanlands sjukhus Västerås
Dan Lundstedt, Onkolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg
Karin Nygård, Sjukhusfysiker, Akademiska sjukhuset Uppsala
Camilla Wendt, Onkolog, Södersjukhuset Stockholm

2024-11-13

Innehåll

Syfte 500
Inledning 500
Target och riskorgan 501
Förberedelser och verifikation 504
Begreppsförklaringar 505
Strålbehandling mot bröst 506506
Partiell strålbehandling mot bröst 509509
Strålbehandling mot bröst eller bröstkorgsvägg och regionala lymfkörtlar 510510
Fältexempel och beams eye view (BEV) på dosplaner 512512
Referenser 515515
Appendix 1 Rekommendationer vid andningsanpassad strålbehandling av bröstcancer (Gating) 517517

Syfte

Svenska bröstradioterapigruppen (SBRG) arbetar för en ökad kvalitet vid strålbehandling av bröstcancer genom att skapa en gemensam standard och utveckling av riktlinjer för volymer och behandlingstekniker.

Inledning

Primärt är riktlinjerna utarbetade för strålbehandling med fotoner och de omfattar följande:

- Strålbehandling mot bröst eller thoraxvägg
- Partiell bröstbestrålning (PBI)
- Lokoregional strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi eller efter mastektomi

Riktlinjerna är ett komplement till det nationella vårdprogrammet och för mer information vid nedanstående frågeställningar hänvisas dit [1].

- Inklusion av regionala körtlar
- PBI
- Fraktioneringsscheman och slutdoser
- Boostdos mot operationsområdet
- Ledtider för strålbehandling

Allmänna överväganden

- Asymptomatiska serom i bröst eller thoraxvägg är inget hinder för strålbehandling.
- Bröstprotes är inte hinder för strålbehandling, men kan på sikt innebära ökad risk för skrumpning eller fibrosbildning [2].
- Expanderprotes med påfyllnadsdosa i metall bör undvikas i strålfälten.
- Samma doskriterier bör användas oavsett val av dosberäkningsalgoritm (ex. Collapsed cone, AAA, Acuros, Montecarlo). Hänsyn kan behöva tas till algoritmens egenheter.
- Andningsstyrd behandling rekommenderas för att reducera dosen till riskorgan. Riktlinjer för andningsanpassad strålbehandling finns i Appendix 1.
- Möjlighet att ge samtidig bilateral behandling får bedömas på individuell nivå med hänsyn till lung- och hjärtdos, eventuell komorbiditet samt allmäntillstånd.
- VMAT och IMRT-tekniker kan övervägas där en acceptabel dosplan inte kan erhållas med konventionella tekniker, antingen i fallet med otillräcklig dos till CTV eller för hög dos till det organ som är i riskzonen. VMAT och i vissa fall IMRT ger en större volym lågdosbestrålning till hjärta, ipsilaterala lungan samt det kontralaterala bröstet och lungan. Det saknas långtidsobservationer efter användning av dessa dynamiska tekniker med hänsyn till risken för sekundär cancer och andra sena biverkningar. Valet att använda sådana tekniker bör därför göras efter en grundlig bedömning av risk/nytta för strålbehandlingsplanen. Protonstrålbehandling kan övervägas framför allt vid speciella kliniska fall; t.ex. rebestrålning, skoliosis, pectus excavatum, hjärt/kärl-sjukdom och bilaterala bröstproteser.

Target och riskorgan

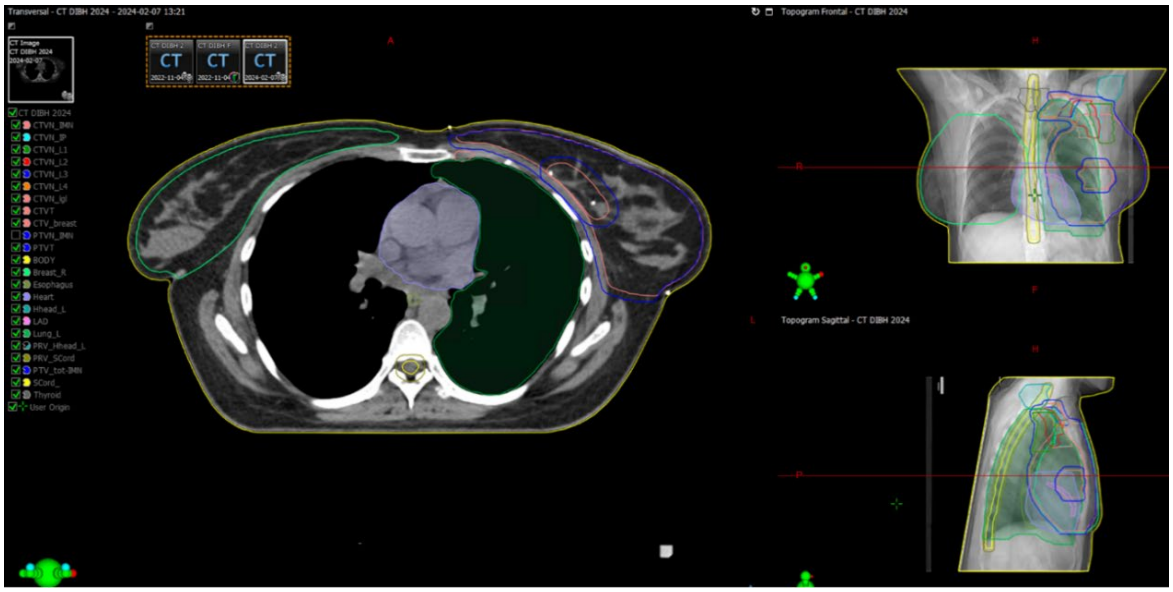
Definition av target

Benämning av target följer nationell standard för nomenklatur inom strålbehandling [3].
xx i tabell 1 motsvarar ordinerad dos i Gy [4].

Tabell 1. Benämning och definition av target.

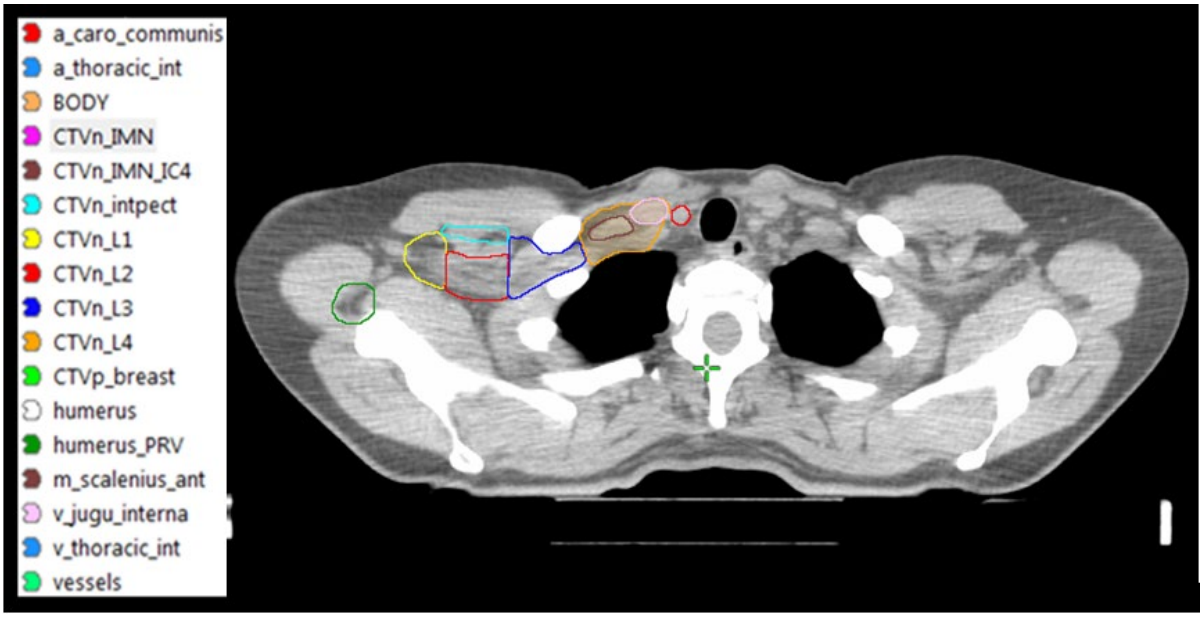
Benämning	Definition
GTV_xx	Gross Tumor Volume Röntgenologiskt eller med annan metod verifierad kvarvarande tumörvolym. Endast då bristande radikalitet föreligger.
CTV_xx	Clinical Target Volume Den vävnadsvolym man avser att behandla. Eventuellt uppdelat i bröst (CTV_xx) och körtlar (CTVN_xx).
CTVN_xx(IMN)	Ritas enligt ESTRO guidelines till och med revbensinterstitie 3.
PTV_xx	Planning Target Volume CTV med lämplig marginal för patientrörelser, teknik och variation i patientpositionering för att garantera att CTV ligger inom behandlat område.
CTVT_xx	Området där tumören suttit med lämplig marginal, gäller vid bröstbevarande kirurgi.
PTVT_xx	Planning Target Volume vid boost mot CTVT CTVT med lämplig marginal för patientrörelser, teknik och variation i patientpositionering för att garantera att CTVT ligger inom behandlat område.
CTV_xx(PBI)	CTVT med 15 mm marginal inom bröstparenkym (motsvarande CTV för helbröst) [5].
PTV_xx(PBI)	PTV enligt ovan.

Figur 1. Exempel med CTVT, PTVT, CTV bröstkörtelvävnad och lymfkörtlar med PTV inritat.



Figur 2. CTV enligt ESTRO consensus guideline [4]. Targetvolymen innehåller all bröstkörtelvävnad. Röntgentät tråd kan användas vid CT-undersökningen för att markera kvarvarande bröst, ärr efter sektorresektion/mastektomi eller området där bröstet suttit efter mastektomi.

Figur 3. CTVN enligt *ESTRO consenus guideline* [4]. Inritningen av lymfkörtelvolymerna underlättas genom att vissa landmärken i form av vener och artärer definieras.



Definition av riskorgan

Benämning av riskorgan följer nationell standard för nomenklatur inom strålbehandling [3]. Följande riskorgan, tabell 2, ritas då det är befogat.

Tabell 2. Benämning och definition av riskorgan.

Benämning	Definition
Heart	Hjärtat definieras som hjärtats ytterkontur, inklusive de stora kärlen, upp till och med aorta ascendens början där kranskärlsavgångarna finns [6-8].
A_CoronaryD_L	Vänstra främre kranskärlet ritas om möjligt fr.o.m. avgång från aorta och distalt så långt kärlet kan anas [9]. Diameter ca 6 mm rekommenderas p.g.a. osäkerhet i inritning och för bättre dosberäkning.
Lung_L alt. Lung_R	Lungvolymen definieras som hela höger respektive vänster lunga, ej hilusstrukturer [10, 11].
SpinalCord	Medulla spinalis.
Breast_L alt. Breast_R	Kontralateralt bröstparenkym indraget 5 mm från huden.
Esophagus	Esofagus ytterkontur i hela dess längd.
Thyroid	Tyroideas ytterkontur
HumeralHead_L alt. HumeralHead_R	Ytterkontur av ipsilateralt humerushuvud
BrachialPlexus_L alt. BrachialPlexus_R	Plexus brachialis från avgången från medulla så långt nerverna kan visualiseras [12].

Förberedelser och verifikation

Uppläggning

Patienten placeras normalt i ryggläge med båda armarna ovan huvudet. Vanligen används en standardiserad bröstbräda med valbara nackkuddar. Vid patienter med stora bröst kan det vara fördelaktigt att använda en vinklingsbar bröstbräda där man vinklar upp överkroppen något och på så sett hindrar bröstet från att falla mot hakan. För att öka reproducerbarheten i patientens längsled kan rumpstopp och en fot- och benfixation med individanpassade inställningar användas.

I vissa fall kan individuell vakuumform användas.

Sträva alltid efter att bröstkorgen får ett bra och reproducerbart behandlingsläge med avseende på patientens anatomi och fysiska förutsättningar.

Figur 4. Exempel på fixationsutrustning. Från vänster: Wing-Step, Monarch, C-Qual Breastboard och ProSTEP.

Datortomografi

CT-undersökning med snittavstånd max 3 mm. Hela lungvolymen ska inkluderas för korrekt beräkning av dos-volymhistogram. Röntgentät tråd kan användas vid CT-undersökningen för att markera kvarvarande bröst, ärr efter sektorresektion/mastektomi eller området där bröstet suttit efter mastektomi.

Bolus

Bolus används vid behov [13]. Om bolus används efter mastektomi kan detta läggas på ärret med 3 cm marginal inom forna bröstområdet.

Verifikation

Kontrollbilder av positionering och fältverifikation för att säkerställa täckning av bröstet tas enligt lokal rutin, dagligen eller enligt särskilt protokoll. Kontroll av positionering kan med fördel kombineras med ett verifierat ytskanningsystem. Operationsclipsen kan användas vid PBI/boost-matchning.

Utvärdering av positionsavvikelser samt dosimetrisk verifikation utförs i enlighet med klinikens gängse rutiner.

Begreppsförklaringar

Dos-volymbegrepp

Exempel:

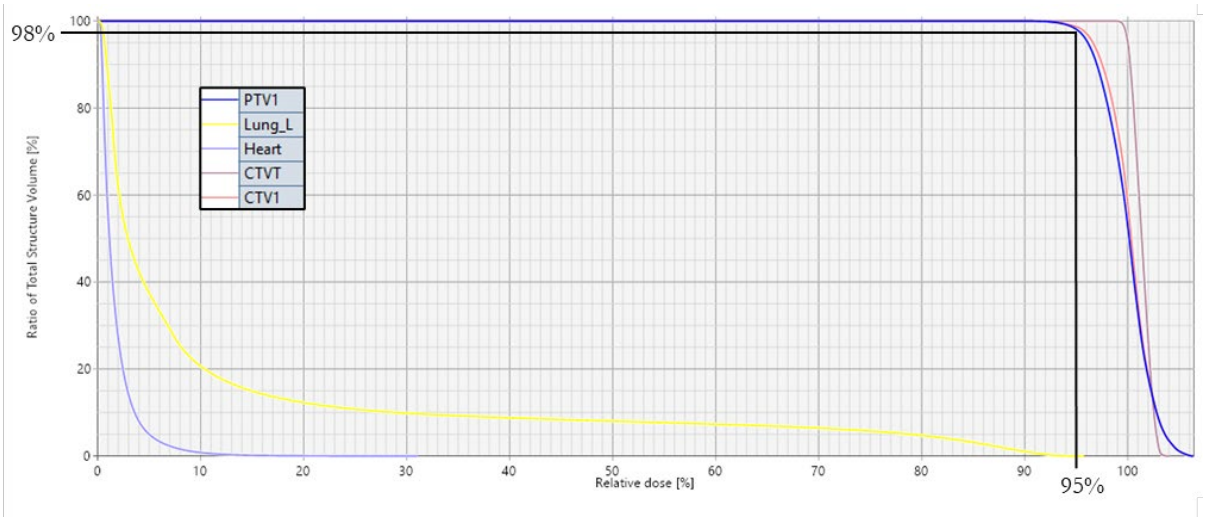
$V_{105\%} \leq 15\%$ Volymen som erhåller en dos ≥ 105% ska vara ≤ 15%.

$V_{16Gy} \leq 20\%$ Volymen som erhåller dosen ≥ 16Gy ska vara ≤ 20%.

$D_{medel} \leq 16Gy$ Medeldos i volymen ska vara ≤ 16Gy.

$D_{98\%} \geq 95\%$ Dosen som 98% av volymen erhåller ska vara ≥ 95%. ”Near-minimum dose”.

Figur 5. Exempel på dos-volymhistogram. Dostäckningen för target och riskorgan visas. $D_{98\%}$ = 95% för PTV är markerat.



Strålbehandling mot bröst

Fraktionering

Primärbehandling

- Hypofraktionering enligt START B [14]
  40,05 Gy, 2,67 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTV_40
- Hypofraktionering enligt Fast Forward [15, 16]
  26 Gy, 5,2 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTV_26

Boostbehandling

Se nationellt vårdprogram avseende indikation [1]. Boosten ges i första hand som simultant integrerad boost (SIB) men sekventiell boost kan ges som alternativ.

- Högre boostdos:
  - SIB: 48,0 Gy, 3,20 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTVT_48 [17]
  - Sekventiell boost: 16 Gy, 2 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTVT_56
- Lägre boostdos:
  - SIB: 45,75 Gy, 3,05 Gy/dag, 5dagar/vecka [18]
  - Sekventiell boost: 10 Gy, 2 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTVT_55.8 Gy

Teknik

Primärbehandling

Behandling med 3DCRT kan ges med två tangentiella fält, se exempel i figur 6 och 7 under fältexempel och beams eye view på dosplaner, samt eventuella tilläggsfält.

Tabell 3. Dosfördelning / prioritetsordning vid behandling mot bröst (40.05Gy/15 fraktioner).
Kriterierna gäller även vid boost (summaplan vid sekventiell boost).

Prio	Volym		Endpoint	Restriktion
1	CTVT_xx		Lokal tumörkontroll	$D_{99,9\%} \geq 95\%$* $D_{medel} \geq 100\%$
	CTV_40	vid lobulär ≥T2 resp. multifokal cancer		$D_{98\%} \geq 95\%$*
	PTV_40			$D_{98\%} \geq 93\%$*
2	Heart		Hjärtmorbiditet inom 20 år	Hjärtdosen ska minimeras** $D_{medel} < 4Gy$ (riktvärde 1,6Gy) $V_{17Gy} \leq 5\%$
3	Lung_L/R (ipsilateral)		Pneumonit Lungcancer	Lungdosen ska minimeras** $V_{16Gy} \leq 20\%$ (riktvärde 10%) $D_{medel} \leq 8Gy$ (riktvärde 4Gy)
4	CTV_40		Lokal tumörkontroll	$D_{98\%} \geq 95\%$*
	PTV_40 PTVT_xx			$D_{98\%} \geq 93\%$* $V_{105\%} \leq 15\%$ (riktvärde 10%) SIB-dosnivåer ska endast finnas i höjd med PTVT För att reducera dosen till riskorganen (hjärta/lunga) ned mot riktvärden kan $D_{90\%} \geq 93\%$ accepteras. Området med lägre dos bör placeras på största möjliga avstånd från CTVT.
5	Breast_R/L (kontralateralt)		Sekundär cancer	Begränsa dosen, särskilt hos yngre. I vissa fall kan visst överslag accepteras för att reducera dosen till riskorganen ned mot riktvärden.
6	Body			$V_{108\%}$ bör vara ≤ 1cm^3 Vid SIB: $D_{0,1cm^3} < 108\%$ (% relativt SIB-dos)

PTV-täckning utvärderas för en hjälpvolym som är beskuren 5mm innanför ytterkonturen.

* Undantag ytligt belägen min-dos.
** Observera att rökning ger riskökning [19].

Tabell 4. Dosfördelning/prioritetsordning vid behandling mot bröst/partiellt bröst (26Gy/5 fraktioner)

Prio	Volym		Endpoint	Restriktion
1	CTVT_26		Lokal tumörkontroll	$D_{99,9\%} \geq 95\%$* $D_{medel} \geq 100\%$
	CTV_26	vid lobulär ≥ T2 eller multifokal cancer		$D_{98\%} \geq 95\%$*
	PTV_26			$D_{98\%} \geq 93\%$* $D_{95\%} \geq 95\%$*
2	Heart		Hjärtmorbiditet inom 20 år	Hjärtdosen ska minimeras** $V_{1,3Gy} \leq 25\%$ $V_{6,5Gy} \leq 5\%$
3	Lung_L/R (ipsilateral)		Pneumonit Lungcancer	Lungdosen ska minimeras** $V_{7,8Gy} \leq 17\%$ (riktvärde 15%)
4	CTV_26		Lokal tumörkontroll	$D_{98\%} \geq 95\%$*
	PTV_26			$D_{98\%} \geq 93\%$ Området med lägre dos än 93% placeras på största möjliga avstånd från CTVT $D_{95\%} \geq 95\%$* (D90% ≥ 95% kan accepteras) $V_{105\%} \leq 7\%$ (riktvärde 5%) $V_{107\%} \leq 2\%$ $D_{max} \leq 110\%$
5	Breast_R/L (kontralateralt)		Sekundär cancer	Begränsa dosen
6	Z_Body – PTV_26			$D_{max} \leq 110\%$ (riktvärde 105%)

I Fast Forward-studien har PTV-täckning utvärderats för en hjälpvolym som är beskuren 5mm innanför ytterkonturen och 5 mm från lungan.

* Undantag ytligt belägen min-dos.
** Observera att rökning ger riskökning [19].

Partiell strålbehandling mot bröst

Partiell bröstbestrålning ges mot tumörbädden, CTVT_xx, med 15mm marginal dvs mot CTV_xx(PBI) enligt Import Low [5]. Vid partiell bröstbestrålning är det av extra vikt att clips finns för att lokalisera CTVT.

Fraktionering

- Hypofraktionering enligt START B [14]
  40.05 Gy, 2.67 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTV_40
- Hypofraktionering enligt Fast Forward [15, 16]
  26 Gy, 5,2 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTV_26.0

Teknik

Behandling med 3DCRT ges oftast med två tangentiella fält samt eventuella tilläggsfält.

Tabell 5. Dosfördelning/prioritetsordning vid behandling mot partiellt bröst (40.05Gy/15 fraktioner) ***(OBS! Vid fraktionering 26Gy/5 fraktioner se tabell 4)***

Prio	Volym	Endpoint	Restriktion
1	CTVT_40	Lokal tumörkontroll	$D_{99,9\%} \geq 95\%$* $D_{medel} \geq 100\%$
2	Heart	Hjärtmorbiditet inom 20 år	Hjärtdosen ska minimeras** $D_{medel} < 4Gy$ (riktvärde 1,6Gy) $V_{17Gy} \leq 5\%$ $V_{35Gy} \leq 1\%$
3	Lung_L/R (ipsilateral)	Pneumonit Lungcancer	Lungdosen ska minimeras** $V_{16Gy} \leq 20\%$ (riktvärde 10%) $D_{medel} \leq 8Gy$ (riktvärde 4Gy)
4	CTV_40(PBI)	Lokal tumörkontroll	$D_{98\%} \geq 95\%$*
5	PTV_40(PBI)	Lokal tumörkontroll	$D_{98\%} \geq 93\%$* $D_{max} \leq 110\%$ $V_{105\%} < 2cm^3$
6	Breast_R/L (kontralateralt)	Sekundär cancer	Begränsa dosen, särskilt hos yngre. I vissa fall kan visst överslag accepteras för att reducera dosen till riskorganen ned mot riktvärden.
7	Body		$V_{108\%}$ bör vara $< 1cm^3$

PTV-täckning utvärderas för en hjälpvolym som är beskuren 5mm innanför ytterkonturen.

* Undantag ytligt belägen min-dos.
** Observera att rökning ger riskökning [19].

Strålbehandling mot bröst eller bröstkorgsvägg och regionala lymfkörtlar

Fraktionering

Primärbehandling

- Hypofraktionering enligt START B [14]
  40,05 Gy, 2,67 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTV_40

Boostbehandling

Se nationellt vårdprogram avseende indikation [1]. Boosten ges i första hand som simultant integrerad boost (SIB) men sekventiell behandling ges som alternativ.

- Högre boostdos:
  - SIB: 48,0 Gy, 3,20 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTVT_48 [17].
  - Sekventiell boost: 16 Gy, 2 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTVT_56
- Lägre boostdos:
- SIB: 45,75 Gy, 3,05 Gy/dag, 5dagar/vecka [16].
  - Sekventiell boost: 10 Gy, 2 Gy/dag, 5 dagar/vecka till PTVT_55.8 Gy

Teknik

Primärbehandling

Behandlingen med 3DCRT kan delas upp i en kraniell och en kaudal del med isocenter i skarven. Behandling mot den kraniella delen kan ges med ett fotonfält snett framifrån (oftast 6MV) och ett närmast motstående, lägre viktat fält med högre energi. Behandling mot den kaudala delen av bröstet/bröstkorgsväggen, kan ges med två tangentiellt ställda strålfält (oftast 6MV) samt eventuella tilläggsfält. Strålfälten anpassas till PTV och riskorgan med lämpligt val av gantryvinkel, kollimatorvinkel och avskärmning. Se exempel i figur 8–11 under fältexempel och beams eye view på dosplaner. För att erhålla låg lungdos bör skarven mellan den kraniella och kaudala delen placeras så kraniellt som möjligt. Risken för heterogen dosfördelning, speciellt underdosering, i skarvområdet ska beaktas. Om VMAT används ska lågdosområden beaktas.

Tabell 6. Dosfördelning/prioritetsordning vid behandling mot bröst eller bröstkorgsvägg och regionala lymfkörtlar (40.05Gy/15 fraktioner). ***Kriterierna gäller även vid boost (summaplan vid sekventiell boost).***

Prio	Volym		Endpoint	Restriktion
1	CTVT_xx		Lokal tumörkontroll	$D_{99,9\%} \geq 95\%$* $D_{medel} \geq 100\%$
	CTV_40	vid lobulär >T2 resp. multifokal cancer		$D_{98\%} \geq 95\%$*
	PTV_40			$D_{98\%} \geq 93\%$*
2	Heart		Hjärt-morbiditet inom 20 år	Hjärtdosen ska minimeras** D_{medel} < 4Gy (riktvärde 1,6Gy) $V_{17Gy} \leq 10\%$ (riktvärde ≤ 5%)
3	Lung_R/L (ipsilateral)		Pneumonit Lungcancer	Lungdosen ska minimeras** $V_{16Gy} \leq 35\%$ (riktvärde 20%) $D_{medel} \leq 16Gy$ (riktvärde 8Gy) $V_{5Gy} \leq 70\%$ (riktvärde 55%)***
	Lung_L/R (kontralateral)			D_{medel} < 2Gy***
4	CTV_40		Lokal tumörkontroll	$D_{98\%} \geq 95\%$*
	PTV_40 PTVT_xx			$D_{98\%} \geq 93\%$* $V_{105\%} \leq 20\%$ (riktvärde 10%) SIB-dosnivåer ska endast finnas i höjd med PTVT $D_{90\%} \geq 93\%$ kan accepteras för att reducera dosen till riskorganen (hjärta/lunga) ned mot riktvärden. Området med lägre dos bör placeras på största möjliga avstånd från CTVT.
5	CTVN_40(IMN)		Lokal tumörkontroll	$D_{98\%} \geq 90\%$ Dosbegränsningar för hjärta samt lunga enligt ovan bör respekteras. Vid behov minskas targettäckning till IMN kaudalt och successivt uppåt tills dessa uppnås. Full dos behöver dock ej eftersträvas i den mest kraniella delen av IMN, bakom sternoklavikularleden.
6	Breast_R/L (kontralateralt)		Sekundär cancer	D_{medel} < 4Gy (riktvärde 2Gy) [20]*** Begränsa dosen, särskilt hos yngre. Som riktvärde gå ej mer än 5 cm från medellinjen in i kontralateralt bröst (mäts från mitten på sternum längs ytterkonturen till 50% isodos).
7	Esophagus			V_{9Gy} < 5cm^3 [21]*** V_{18Gy} < 2cm^3***
	Thyroid			D_{medel} < 20Gy (riktvärde 15Gy) [22]***
	SpinalCord			$D_{0,1cm}3$ < 16Gy
	Body			$V_{110\%}$ bör vara < 1cm^3 Vid SIB: $D_{0,1cm}3$ < 108% (% relativt SIB-dos)
8	HumeralHead_R/L			Begränsa dosen.

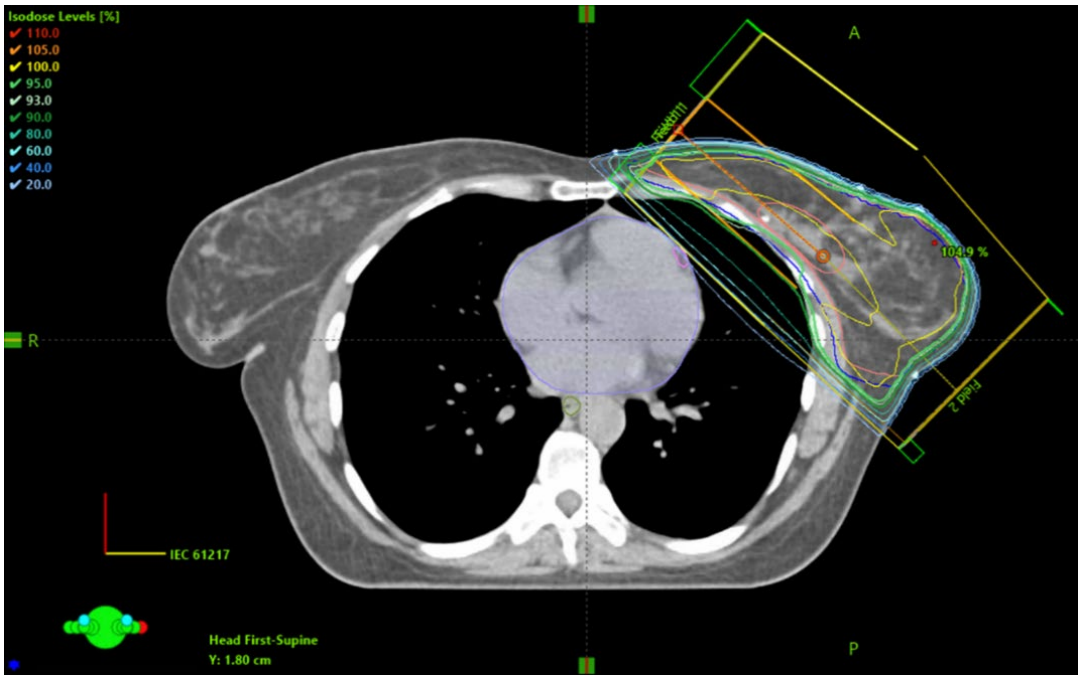
PTV-täckning utvärderas för en hjälpvolym som är beskuren 5mm innanför ytterkonturen.

* Undantag ytligt belägen min-dos. ** Observera att rökning ger riskökning [19]. *** Aktuellt vid VMAT- och IMRTdosplaner.

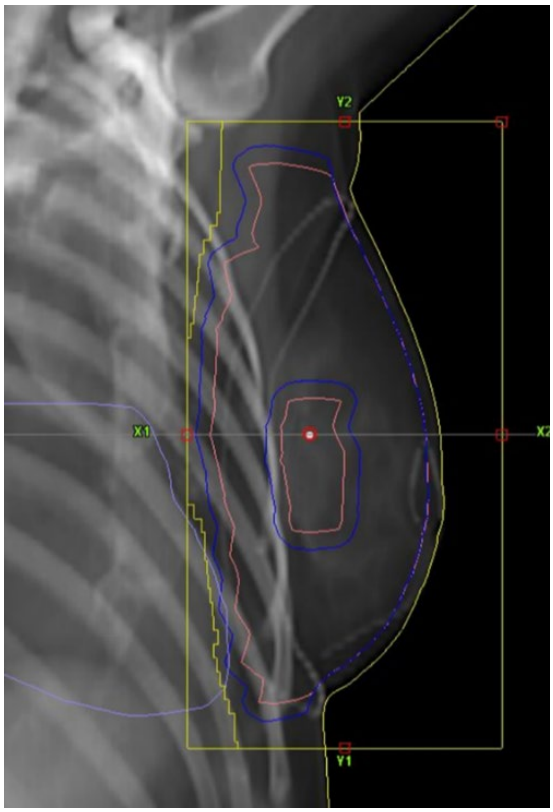
Fältexempel och beams eye view (BEV) på dosplaner

Konventionella planer mot enbart bröst

Figur 6. Exempel på dosplan med tangentiella strålfält.

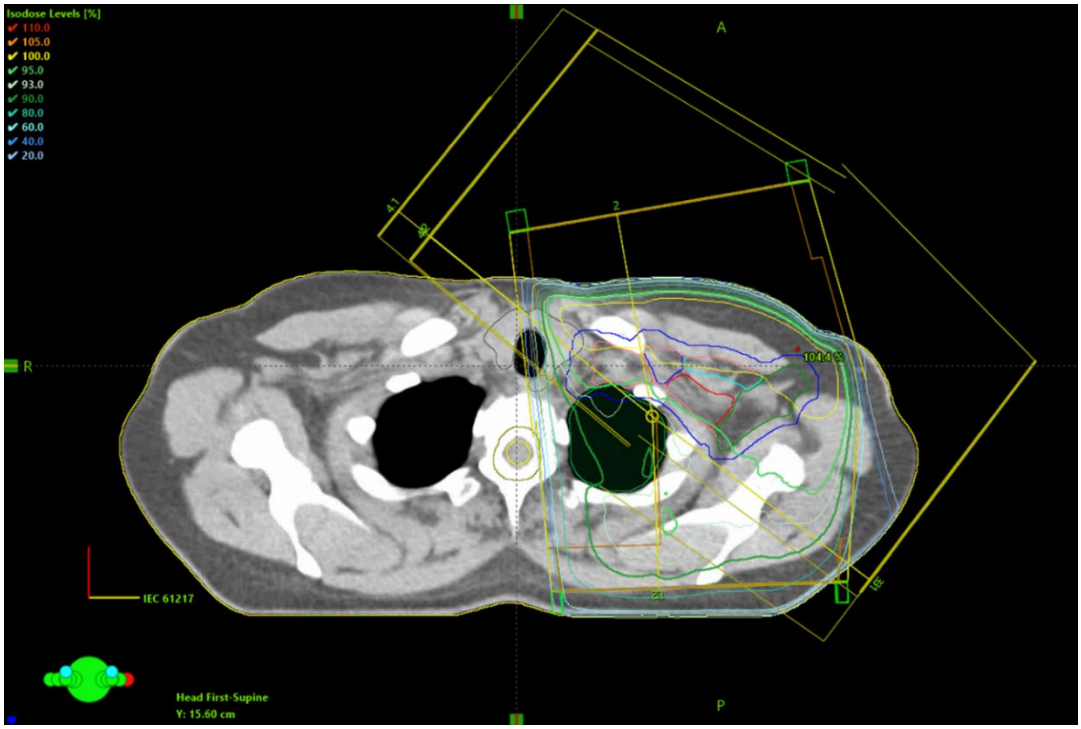


Figur 7. Exempel på BEV för ett tangentiellt strålfält.

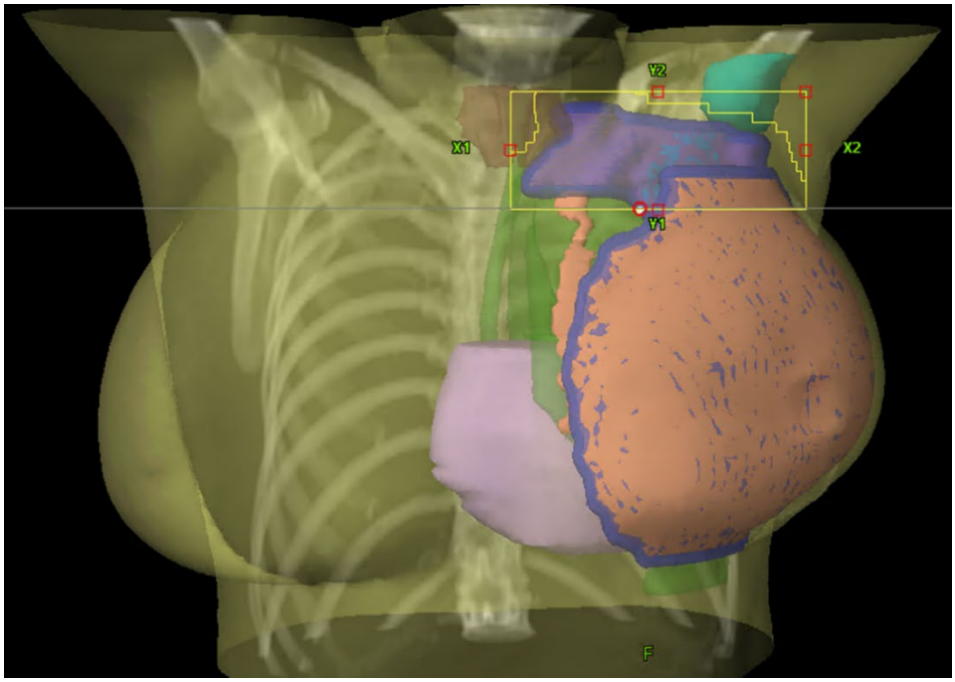


Konventionella planer mot bröst eller bröstkorgsvägg och regionala lymfkörtlar

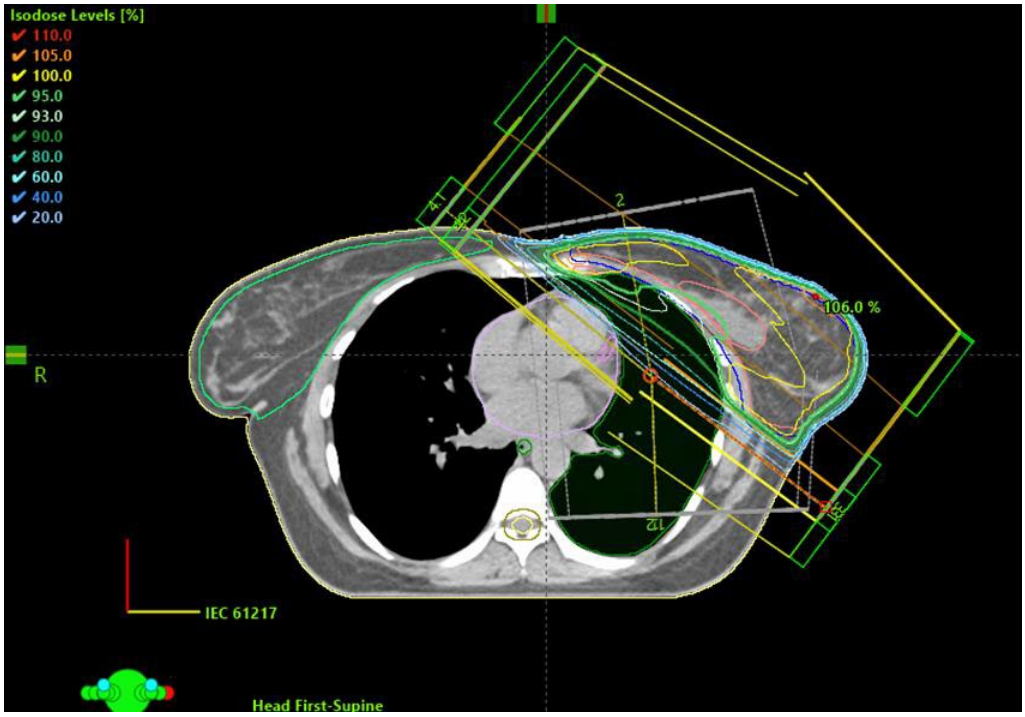
Figur 8. Exempel som visar placeringen av isocenter och CT-snittet för övergången mellan tangentiella strålfält över brösttarget och strålfälten över körteltarget.



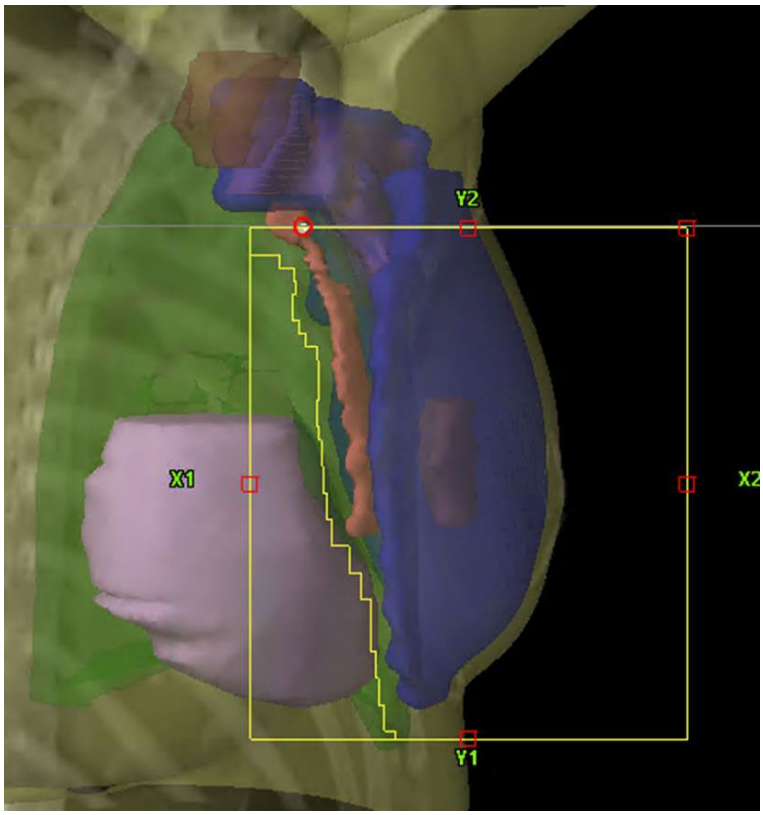
Figur 9. Exempel på BEV för strålfält över körtelvolymen.



Figur 10. Exempel på dosplan med strålfält över bröstkörtelvolymen.



Figur 11. Exempel på BEV för tangentiella fält vid behandling med körtlar.



Referenser

1. SweBCG. Bröstcancer, Nationellt vårdprogram.
2. Liljegren A, Unukovych D, Gagliardi G, Bjohle J, Wickman M, Johansson H, et al. No difference in dose distribution in organs at risk in postmastectomy radiotherapy with or without breast implant reconstruction. Radiation oncology (London, England). 2014;9:14.
3. SSM_rapport_2016:18. En standardiserad svensk nomenklatur för strålbehandling. www.stralsakerhetsmyndigheten.se. 2016.
4. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016;118(1):205-8.
5. 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.
6. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, Cutter DJ, Darby SC, Jagsi R, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2017;122(3):416-22.
7. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;79(1):10-8.
8. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(3 Suppl):S77-85.
9. 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.
10. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(3 Suppl):S70-6.
11. 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.
12. Hall WH, Guiou M, Lee NY, Dublin A, Narayan S, Vijayakumar S, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;72(5):1362-7.
13. Nichol A, Narinesingh D, Raman S, Germain F, Chan EK, Tran E, et al. The Effect of Bolus on Local Control for Patients Treated With Mastectomy and Radiation Therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2021;110(5):1360-9.
14. 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.
15. 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.
16. Fast Forward, Planning pack: https://d1ijoxngr27nfi.cloudfront.net/docs/default-source/default-document-library/fast-forward-planning-pack.pdf?sfvrsn=b5052169_0

17. Coles CE, Haviland JS, Kirby AM, Griffin CL, Sydenham MA, Titley JC, et al. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023;401(10394):2124-37.
18. Danish Breast Cancer Cooperative Group The SKAGEN Trial 1: https://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/SKAGEN%20Trial%201_%20protokol.pdf.
19. 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;35(15):1641-9.
20. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003;290(4):465-75.
21. Yaney A, Ayan AS, Pan X, Jhawar S, Healy E, Beyer S, et al. Dosimetric parameters associated with radiation-induced esophagitis in breast cancer patients undergoing regional nodal irradiation. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2021;155:167-73.
22. Wang J, Yang Z, Hu W, Chen Z, Yu X, Guo X. Intensity modulated radiotherapy with fixed collimator jaws for locoregional left-sided breast cancer irradiation. Oncotarget. 2017;8(20):33276-84.

Appendix 1. Rekommendationer vid andningsanpassad strålbehandling av bröstcancer (Gating)

Dokumentversion 2013-08-01 har tagits fram av följande arbetsgrupp;

Sofie Ceberg, sjukhusfysiker, Skåne Universitetssjukhus, Malmö/Lund
Anna Karlsson Hauer, sjukhusfysiker, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Karin Uttman, sjukhusfysiker, Centralsjukhuset, Karlstad
Joakim Jonsson, sjukhusfysiker, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Jesper Lindberg, sjukhusfysiker, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Andning

Andningskurva

Fyra begrepp som beskriver patientens andningskurva (figur 1).

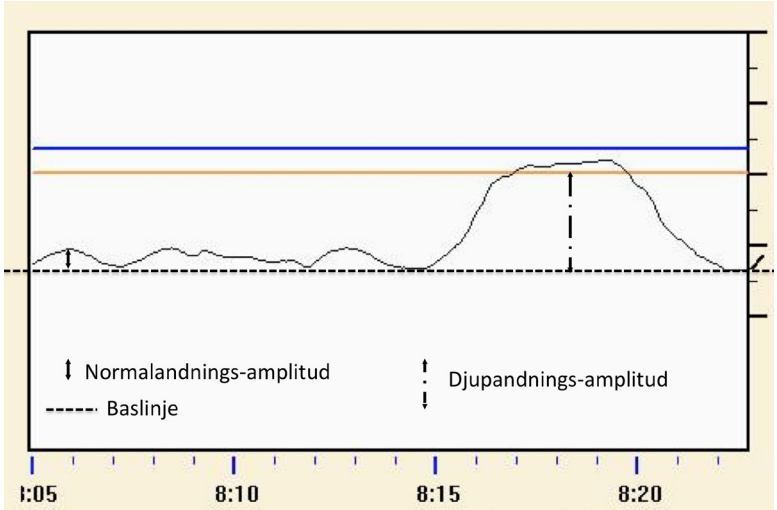
Baslinje
Baslinjen motsvarar bröstkorgens lägsta nivå vid avslappnad andning.

Normalandnings-amplitud
Avståndet mellan baslinjen och maxnivå under avslappnad andning.

Gatingfönster
Det amplitudintervall inom vilken ”beam-on” tillåts.

Djupinandnings-amplitud
Avståndet mellan baslinjen och upp till nedersta linjen på gatingfönstret.

Figur 1. Baslinje, normalandnings-amplitud, gatingfönster och djupinandnings-amplitud.



Andningsteknik

Två olika sätt att andas förekommer vid andningsanpassad strålbehandling av bröstpatienter;

1. kontinuerlig djupandning (Enhanced Inspiration Gating) eller
2. djup inandning följt av att hålla andan (Deep Inspiration Breath Hold).

Behandling sker för båda teknikerna kring ”inandningstoppen” på andningskurvan. De flesta patienterna klarar av att hålla andan 15 sekunder utan problem.

Guidning

Till hjälp för patienterna att uppnå en reproducerbar andning kan man erbjuda guidning, vilken kan vara muntlig och/eller visuell. Visuell guidning där patienten kan följa sin andningsnivå på t.ex. en monitor är att rekommendera. De får då lättare att nå den önskvärda nivån på andningsamplituden varje gång de andas in djupt.

Gatingfönster

Placering av gatingfönster – djupinandnings-amplituden

Ett riktvärde är att placeringen för gatingfönstrets nedre del (djupinandnings-amplituden) bör vara på minst 10 mm höjd över baslinjen, men maximalt 20 mm. Observera att dessa tal endast är riktvärden.

Vid fastställande av patientens djupinandnings-amplitud bör man också utgå från amplituden för patientens avslappnade andning, s.k. normalandnings-amplitud. En regel är att placera gatingfönstrets nedre kant på ett avstånd från baslinjen som är väsentligt större än normalandnings-amplituden. Det är dock viktigt att patientens djupinandnings-amplitud inte ska vara större än att patienten klarar av att andas in djupt på ett stabilt och reproducerbart sätt. Det är mycket viktigt att patientens andningskurva kommer ner till baslinjen mellan tillfällena för beam-on.

Storlek på gatingfönster

Även storleken på gatingfönstret är kopplat till patientens normalandnings-amplitud då gating inte ska introducera en större rörelse under behandlingen än den konventionella behandlingstekniken. Ett riktvärde för gatingfönstrets storlek är ca 3 mm med visuell guidning och ca 4 mm utan. Om patientens normalandnings-amplitud är > 4 mm bör gatingfönstret inte utökas om inte speciella skäl föreligger.

Dosplanering

Kilade fält

Det är vanligt att patienten upplever det krävande att hålla andan längre än 15-20 s, vilket i sin tur ökar risken för att det tar lång tid innan patienten återgår till baslinjen efter behandlat fält vid djup-inandningstekniken. Då fält med kil tar längre tid att behandla pga. låg dosrat bör detta undvikas. Vid tillfälle då det inte går att undvika fält med kil kan fältet delas upp i två, ett med- och ett utan kil, så att patienten har möjlighet att hämta andan. Tilläggsfält kan i de flesta fall ersätta behovet av strålfält med kil.

Inre referenspunkt

Om inre referenspunkt används bör denna vara placerad långt ifrån rörelseområdet, förslagsvis i nivå med nedre delen av sternum i kranio-kaudalled, samt djupt ner i patienten i vertikalled.

Yttre referenspunkt

Om yttre referenspunkt används bör två CT-set upptas; ett under normalandning och ett under djupandning och gating. Eftersom patienten andas normalt under set-up vid behandling bör även referenspunkten i gatingplanen vara placerad i patientens normalandningsläge. I TPS kan båda CT-studierna överlagras. Referenspunkten kan sedan placeras, i det CT-set med gating, utifrån placeringen av markörerna under normalandnings-CT.

CT-sessionen under normalandning kan förslagsvis upptas med lägre upplösning och över mindre område för att minimera absorberad dos till patient.

Kvalitetssäkring (QA)

Maskin- och systemspecifik QA

- Kontrollera att bordshäng på CT är inom toleransen. Vidta ingen överkompensation.
- Kontrollera att beam-on endast sker i gatingfönstret.
  - Utvärdera att beam-on samt beam-off sker utan fördröjning då behandlingsmaskin får signal från gatingsystemet.
  - Utvärdera att beam-on samt beam-off sker utan fördröjning för gatead (kV och MV) bildtagning.
- Kontrollera att amplituden visas lika stor för alla kamerasystem genom att använda ett stabilt rörelsefantom med exakt amplitud.
- Kontroll av brus i systemet, dvs registrerad signal över tid med stillastående markör. Den ska vara max 1mm (drift i systemet).
- Kontrollera symmetri, flatness och doslinjäritet för acceleratorn.
- Kontrollera ackumulerad absorberad dos från en gatingbehandling.

Patientspecifik QA

- Kontrollera att alla parametrar som bestäms individuellt vid referenssessionen (CT) är identiska vid första behandlingen (accelerator). Dessa parametrar är bl.a. nivåer för nedre- och övre gräns för gatingfönster, samt tider för eventuell audio-guidning.
- Vid första fraktionen rekommenderas att använda ”integrated image” för fälten om möjligt, utöver konventionell bildtagning.
- Kontrollera andningskurvans utseende efter första fraktionen. Observera eventuellt skift i baslinje samt jämförbar rörelse i gatingfönstret mot-referenssessionen.
- Vid introduktion av gating bör antal bilder utökas för att utvärdera eventuella systematiska avvikelser. Rekommendationen är bildtagning minst två ggr/vecka.
- När bröstgating är implementerad i kliniken och all berörd personal utbildad, bör stickprov beträffande kontroll av skift i baslinjen genomföras för alla patienter någon gång under behandlingen.

Utbildning

- Kontinuerlig utbildning av personal är nödvändig.
- Ett Gating-körkort eller liknande är att rekommendera.

Övrigt

- En andningsträningens-session före patientens CT-undersökning rekommenderas för att minska tidsåtgången vid densamma.
- För dubbelsidig mam-patient rekommenderas att både vänster- och höger sida behandlas med andningsanpassad strålterapi. För RPM™-systemet[1] rekommenderas *en* referensfil (CT), men två sessioner (höger respektive vänster) vid behandlingen.
- Cirka 5 minuters längre time-slot vid behandling för gatingpatienter är att rekommendera.

[1] Real-time Positioning Management™ (RPM), Varian Medical Systems.

BILAGA 3

Lesioner med oklar malignitetspotential (B3 lesioner). Handläggning, uppföljning och patientkommunikation

Introduktion

Lesioner av oklar malignitetspotential i bröstet, som diagnosticeras via mellannåls-/grovnålsbiopsi/vacuum-assisterad biopsi (VAB) betecknas som B3-lesioner. B3 lesioner består av en heterogen grupp av diagnoser vars gemensamma nämnare är att de antingen har en inneboende heterogenicitet, och att en biopsi därmed riskerar att missa en del av lesionen som är mer malign, eller att de ofta ses i anslutning till duktal cancer in situ (DCIS) eller invasiv cancer.

Det finns en del utmaningar kring diagnos och behandling av dessa lesioner inte minst på grund av att det saknas evidens av hög kvalitet för att styra handläggningen [1-6]. En annan utmaning är att den histopatologiska diagnostiken på biopsimaterial är beroende av hur väl biopsierna representerar området från förändringen eller förändringarna. Därtill varierar samstämmigheten mellan patologer för de olika diagnoserna, där kolumnärcellsförändringar inklusive flack epitelatypi har en låg samstämmighet [7] medan det för papillära lesioner råder mycket god samstämmighet [8].

Detta kapitel avhandlar de vanligaste B3-lesionerna [9]: atypisk duktal hyperplasi (ADH), lobulär neoplasi (atypisk lobulär hyperplasi (ALH) och klassisk LCIS), platt epitelatypi (FEA), papillär lesion med eller utan atypi, komplex skleroserande lesion/stråligt ärr och benign phyllodestumör.

Notera att de pleomorfa och florida varianterna av LCIS inte ingår i B3-kategorin utan klassificeras som B4 eller B5.

Kapitlet beskriver handläggning och uppföljning av patienter med histologisk diagnos av B3-lesioner i biopsimaterial utifrån fyra aspekter och med fokus på minskad risk för överbehandling och onödig uppföljning.

- Risk för uppgradering till malignitet vid komplett resektion
- Behov av excision pga risk för att utveckla cancer
- Val mellan vakuum-assisterad excision (VAE) och kirurgisk excision
- Uppföljningsstrategier och patientkommunikation efter behandling

Rekommendationerna baseras på en systematisk litteratursökning för poolade analyser i ämnet och internationella riktlinjer kring handläggning av B3-lesioner [1-4]. Sökstrategin innehöll följande nyckelord i olika kombinationer: atypical ductal hyperplasia, atypical lobular hyperplasia, flat epithelial atypia, radial scar, papilloma, benign phyllodes tumor, lesions of uncertain malignant potential, management, treatment, follow up, and surveillance). Hänsyn har även tagits till beprövad erfarenhet från svenska lokala riktlinjer.

En generell rekommendation är att patienter med B3-lesioner efter mellannåls-/grovnålsbiopsi bör diskuteras på MDK för individanpassad bedömning av vidare handläggning.

I dokumentet används begreppen vakuumassisterad biopsi (VAB) och vakuumassisterad excision (VAE) ofta. Nedan följer en definition av VAB och VAE.

VAB innebär att en nål med vakuum används för att ersätta konventionell core-biopsi i syfte att få en definitiv diagnos. Nålstorleken för VAB varierar mellan 12G och 7G och används främst vid förkalkningar i bröstet, där ett tillräckligt material behövs för att utesluta DCIS och säkerställa isolerade B3-lesioner. Konventionell core-biopsi har en storlek mellan 18G och 12G och används framför allt vid diffusa eller solida förändringar i bröstet.

VAE innebär att en stor nål med vakuum används för att ersätta öppen kirurgisk excision i syfte att exstirpera förändringen. Nålstorleken bör vara större än 10G. Eftersom radikalitet inte kan säkerställas via PAD, anses målet vara uppfyllt när target-lesionen inte längre är synlig radiologiskt. Det rekommenderas att exstirpera ytterligare vävnad från omgivningen så att den totala vävnadsvikten motsvarar minst 4 gram.

Risk för uppgradering till malignitet

I tabell 1 sammanfattas nuvarande evidens från poolade analyser om risken för uppgradering till malignitet (DCIS eller invasiv bröstcancer, respektive borderline/malign phyllodes) när en B3-lesion konstaterats via mellannåls-/grovnålsbiopsi.

ADH, LCIS och papillom med atypi är de B3-lesioner som har högst risk för uppgradering till malignitet medan risk för uppgradering vid papillom utan atypi, FEA och stråligt ärr är relativt låg.

Tabell 1. Risk för uppgradering till malignitet beroende på typ av B3 lesion vid mellannåls-/grovnålsbiopsi.

B3 lesion	Poolad ratio (%) för uppgradering till malignitet (DCIS, invasiv)	Källa
Atypisk duktal hyperplasi	14–32 %*	[10-14]
Lobulär neoplasi • Atypisk lobulär hyperplasi • Klassisk LCIS	 Upp till 12 % Upp till 22 % (mycket lägre vid konkordans mellan radiologi och patologiskt fynd)	 [11-15] [11, 13-15]
Platt epitelatypi	Cirka 5 %	[10-12, 16]
Papillom utan atypi Papillom med atypi**	0,6–5 % 32–37 %	[10-12] [17-19] [12, 17, 19]
Stråligt ärr	2–8 %	[10-12, 14, 20]
Fibroepitelial lesion med misstanke om phyllodestumör	< 0,5 % (fibroepitelial lesion/misstänkt phyllodestumör till malign phyllodestumör)	[1, 5]

*Stor heterogenitet i diagnosen av ADH bland aktuella studier gör att frekvens för uppgradering varierar mycket.
Gruppen bedömer att frekvensen är närmare åt det lägre hållet av spann.

**Med atypi avses en patologisk bild som motsvarar ADH

Handläggning och uppföljning av B3-lesioner

I tabell 2 sammanfattas förslag på handläggning och uppföljning av patienter med epiteliala B3-lesioner. Observera dock att målet bör vara att handläggningen av alla patienter diskuteras på MDK för att säkerställa konkordans mellan klinisk bild, radiologisk bild och biopsiresultat.

Tabell 2. Rekommendation om behandling och uppföljning av B3 lesioner vid mellannåls-/grovnålsbiopsi [1-4, 13];Mooney, 2016 #2789}

	Atypisk duktal hyperplasi (ADH)	**Atypisk lobulär hyperplasi eller klassisk LCIS**	**Platt epitelatypi (FEA)**	**Papillom**	**Stråligt ärr/komplex skleroserande lesion**
Åtgärder	Kirurgisk excision alt VAE (om < 15 mm)	Om diagnos efter VAB med endast ALH eller klassisk LCIS: inga ytterligare invasiva åtgärder* Om diagnos efter CNB: VAE (om < 15 mm) eller VAB (för lesioner > 15 mm)	Om diagnos efter VAB med endast platt epitelatypi: inga ytterligare invasiva åtgärder* Om diagnos efter CNB: VAE (om < 15 mm) eller VAB (för lesioner > 15 mm)	VAE förstahandval** Kirurgisk excision om atypi (med atypi avses förändring i papillomet motsvarande minst ADH; för detaljer [9]	VAE (om <15 mm) alt kirurgisk excision
Radikalitet och marginal	Krävs inte	Krävs inte	Krävs inte	Krävs inte	Krävs inte
Risk för att utveckla malignitet efter excision	5,7 % (10 år) [21]	9,9 % (7 år) [22] 7,1 % (10 år; LCIS) [23]	Som bakgrunds populationen om endast FEA; 9 % (10 år; ADH + FEA) [24]	4,2–9,1 % (utan atypi) [25, 26] 18,4 % (med atypi) [26]	7,5–8,4 % (10 år) [27, 28]
Uppföljning	Enligt screening (vartannat år för kvinnor <40 år)	Enligt screening (vartannat år för kvinnor <40 år)	Enligt screening	Enligt screening (vartannat år för kvinnor <40 år)	Enligt screening (vartannat år för kvinnor <40 år)

*Stor heterogenitet i diagnosen av ADH bland aktuella studier gör att frekvens för uppgradering varierar mycket. Gruppen bedömer att frekvensen är närmare åt det lägre hållet av spann

**Med atypi avses en patologisk bild som motsvarar ADH

I tabell 3 sammanfattas rekommendationer av handläggning av patienter med fibroepiteliala B3-lesioner. Observera dock att målet bör vara att handläggningen av alla patienter diskuteras på MDK för att säkerställa konkordans mellan klinisk bild, radiologisk bild och biopsiresultat.

Tabell 3. Handläggning av fibroepiteliala lesioner där phyllodestumör inte kan uteslutas.

	Fibroepitelial tumör med låg misstanke om PT såväl kliniskt som histologiskt, men där benign PT ej säkert kan uteslutas.	**Fibroepitelial tumör med klinisk misstanke om PT och/eller PAD visar PT eller stark misstanke om PT men utan hållpunkter för malignitet.**	**Tumör med klinisk misstanke om PT och/eller där biopsi visar misstanke om borderline eller malign PT (eg. B4 eller B5-lesion)**
Åtgärder	Kirurgisk excision (utan sentinel node biopsi)	Kirurgisk excision (utan sentinel node biopsi)	Kirurgisk excision (utan sentinel node biopsi)
Radikalitet och marginal [29]	Ingen marginal krävs	10 mm makroskopisk marginal eftersträvas Man behöver inte gå vidare med re-operation om bröstbevarande kirurgi är radikal, men med marginal < 1 cm	10 mm makroskopisk marginal eftersträvas Man behöver inte gå vidare med re-operation om bröstbevarande kirurgi är radikal, men med marginal < 1 cm
Risk för lokalrecidiv [30]	6–9 %	11–16 %	14–21 %
Uppföljning (efter radikal excision)	Slutligt PAD: fibroadenom – ingen uppföljning utöver screening. Slutligt PAD: benign phyllodestumör – ingen uppföljning utöver screening. Slutligt PAD: borderline phyllodestumör – hänvisning till kapitel 22 i NVP Slutligt PAD: malign phyllodestumör – hänvisning till kapitel 22 i NVP		

VAE, Vakuumassisterad excision (definition: samma procedur som vakuumassisterad biopsi (VAB) men med målet att hela lesionen excideras); CNB: core needle biopsy.

* Vid utbredda kalkområden ska en adekvat provtagning genomföras.

** För asymtomatiska papillom, < 10 mm utan atypi kan endast uppföljning vara ett rimligt alternativ.

Referenser

1. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). Clinical radiology. 2018;73(8):682-92.
2. Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, Muenst S, Schmidt N, Quinn C, et al. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2023;483(1):5-20.
3. Rubio IT, Wyld L, Marotti L, Athanasiou A, Regitnig P, Catanuto G, et al. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2024;50(1):107292.
4. Freeman K, Mansbridge A, Stobart H, Clements K, Wallis MG, Pinder SE, et al. Evidence-informed recommendations on managing breast screening atypia: perspectives from an expert panel consensus meeting reviewing results from the Sloane atypia project. Br J Radiol. 2024;97(1154):324-30.
5. The Royal College of Pathologists. G-150 non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. August 2021. 2021 [Cited 2024-02-05]. Available from: https://www.rcpath.org/static/4b16f19c-f7bd-456c-b212f557f8040f66/G150-Non-op-reporting-breast-cancer-screening.pdf.
6. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(4):614-22.
7. Gomes DS, Porto SS, Balabram D, Gobbi H. Inter-observer variability between general pathologists and a specialist in breast pathology in the diagnosis of lobular neoplasia, columnar cell lesions, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast. Diagnostic pathology. 2014;9:121.
8. Qiu L, Mais DD, Nicolas M, Nanyes J, Kist K, Nazarullah A. Diagnosis of Papillary Breast Lesions on Core Needle Biopsy: Upgrade Rates and Interobserver Variability. International journal of surgical pathology. 2019;27(7):736-43.
9. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
10. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast cancer research and treatment. 2019;174(2):279-96.
11. Forester ND, Lowes S, Mitchell E, Twiddy M. High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion

subtypes? 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. 2019;45(4):519-27.
12. Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. Histopathology. 2016;68(1):138-51.
13. Schiaffino S, Calabrese M, Melani EF, Trimboli RM, Cozzi A, Carbonaro LA, et al. Upgrade Rate of Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions. Radiology. 2020;294(1):76-86.
14. Mooney KL, Bassett LW, Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29(12):1471-84.
15. Shehata MN, Rahbar H, Flanagan MR, Kilgore MR, Lee CI, Ryser MD, et al. Risk for Upgrade to Malignancy After Breast Core Needle Biopsy Diagnosis of Lobular Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American College of Radiology : JACR. 2020;17(10):1207-19.
16. Wahab RA, Lee SJ, Mulligan ME, Zhang B, Mahoney MC. Upgrade Rate of Pure Flat Epithelial Atypia Diagnosed at Core Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology Imaging cancer. 2021;3(1):e200116.
17. Wen X, Cheng W. Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. Annals of surgical oncology. 2013;20(1):94-101.
18. Grimm LJ, Bookhout CE, Bentley RC, Jordan SG, Lawton TJ. Concordant, non-atypical breast papillomas do not require surgical excision: A 10-year multi-institution study and review of the literature. Clinical imaging. 2018;51:180-5.
19. Zhang X, Liu W, Hai T, Li F. Upgrade Rate and Predictive Factors for Breast Benign Intraductal Papilloma Diagnosed at Biopsy: A Meta-Analysis. Annals of surgical oncology. 2021;28(13):8643-50.
20. Farshid G, Buckley E. Meta-analysis of upgrade rates in 3163 radial scars excised after needle core biopsy diagnosis. Breast cancer research and treatment. 2019;174(1):165-77.
21. Menes TS, Kerlikowske K, Lange J, Jaffer S, Rosenberg R, Miglioretti DL. Subsequent Breast Cancer Risk Following Diagnosis of Atypical Ductal Hyperplasia on Needle Biopsy. JAMA oncology. 2017;3(1):36-41.
22. Donaldson AR, McCarthy C, Goraya S, Pederson HJ, Sturgis CD, Grobmyer SR, et al. Breast cancer risk associated with atypical hyperplasia and lobular carcinoma in situ initially diagnosed on core-needle biopsy. Cancer. 2018;124(3):459-65.
23. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(24):5534-41.

24. Said SM, Visscher DW, Nassar A, Frank RD, Vierkant RA, Frost MH, et al. Flat epithelial atypia and risk of breast cancer: A Mayo cohort study. Cancer. 2015;121(10):1548-55.
25. Moon HJ, Jung I, Kim MJ, Kim EK. Breast papilloma without atypia and risk of breast carcinoma. The breast journal. 2014;20(5):525-33.
26. Cuneo KC, Dash RC, Wilke LG, Horton JK, Koontz BF. Risk of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in women with atypical papillary lesions of the breast. The breast journal. 2012;18(5):475-8.
27. Quinn EM, Dunne E, Flanagan F, Mahon S, Stokes M, Barry MJ, et al. Radial scars and complex sclerosing lesions on core needle biopsy of the breast: upgrade rates and long-term outcomes. Breast cancer research and treatment. 2020;183(3):677-82.
28. Bunting DM, Steel JR, Holgate CS, Watkins RM. Long term follow-up and risk of breast cancer after a radial scar or complex sclerosing lesion has been identified in a benign open breast biopsy. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2011;37(8):709-13.
29. Toussaint A, Piaget-Rossel R, Stormacq C, Mathevet P, Lepigeon K, Taffé P. Width of margins in phyllodes tumors of the breast: the controversy drags on?-a systematic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2021;185(1):21-37.
30. Lu Y, Chen Y, Zhu L, Cartwright P, Song E, Jacobs L, et al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of surgical oncology. 2019;26(5):1263-75.

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