

**Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for
diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter
med brystkreft**

UTGÅTT

Heftets tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft

Utgitt: 02/2014 3. utgave

Bestillingsnummer: IS-2169

ISBN-nr. 978-82-8081-318-3

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/>

Forfattere: Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG), hvor arbeidsutvalget (AU) i NBCG har hatt hovedansvaret. Følgende personer sitter i AU:

Professor Erik Wist, Avdeling for Kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (leder)

Professor Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (sekretær/nestleder)

Professor Steinar Lundgren, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital

Seksjonsoverlege Ellen Schlichting, Seksjon for bryst og endokrin kirurgi, Oslo universitetssykehus

Overlege Turid Aas, Kirurgisk klinikk, Haukeland universitetssykehus

Tidligere utgaver: 2007: IS-1524
2013: IS-2063

Forord

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppens anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppens anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er spesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi. De vil også være av interesse for allmennleger, pasienter og pårørende. Handlingsprogrammet vil etter hvert suppleres med veiledning for allmennpraktikere, sykepleiere og andre faggruppers arbeid med kreftpasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utvalgte tidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteytelsen må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker forfatterne for stor innsats i utarbeidelsen av de nasjonale retningslinjene. Vi håper retningslinjene vil være et nyttig arbeidsredskap for spesialister som behandler pasienter med brystkreft. Innholdet i de nasjonale retningslinjer for brystkreft vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.

Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft er publisert 21. februar 2014.



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

Innhold

Forord	3
1 Epidemiologi	8
1.1 Forekomst av brystkreft	8
1.2 Overlevelse	9
2 Forebygging	10
2.1 Mammografiscreening	10
2.2 Oppfølging av kvinner med øket risiko for brystkreft	11
2.2.1 Kvinner hvor det etter genetisk utredning er påvist arvelig økt risiko for brystkreft	11
2.2.2 Kvinner operert for brystkreft/DCIS	11
2.2.3 Kvinner behandlet med kappefelt (eller lignende strålebehandlingsopplegg) for Morbus Hodgkin	12
2.2.4 Kvinner med påvist ADH/LCIS som "bifunn" ved biopsi	12
3 Forløpstider	13
3.1 Vurdering av henvisning: 5 virkedager	13
3.2 Oppstart utredning: 10 virkedager	13
3.3 Oppstart behandling: 20 virkedager	13
3.4 Tilleggsanbefalinger vedrørende pasientforløp for brystkreftpasienter	14
4 Diagnostisering og utredning	16
4.1 Utredning av pasienter med mulig brystkreft	16
4.2 Aktuell utredning	16
4.2.1 Anamnese	16
4.2.2 Klinisk undersøkelse av mammae	17
4.2.3 Henvisningen	17
4.2.4 Klinisk Mammografi	17
4.2.5 Ultralydundersøkelse	18
4.2.6 Trippel-diagnostikk	18
4.2.7 Magnetresonanstomografi (MR)	19
4.2.8 Tomosyntese: Digital bryst tomosyntese (DBT)	20
4.2.9 Kontrastmammografi	20
4.2.10 Invasiv diagnostikk	21
4.2.11 Åpen biopsi	23
4.3 Andre undersøkelser	23
4.3.1 Positron-emisjons-tomografi (PET)	23
4.3.2 Scintigrafi	23
4.4 Registrering	24

4.5	Premaligne forandringer i brystet	24
4.5.1	Sylindercellelesjoner og Flat epitelial atypi (FEA)	25
4.5.2	Lobulært carcinoma in situ (LCIS)	26
4.5.3	Ductalt carcinoma in situ (DCIS)	27
4.6	Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft	28
4.6.1	Utredning av operabel brystkreftsykdom	28
4.6.2	Utredning av inoperabel brystkreftsykdom	29
4.6.3	Patologidiagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft	29
4.7	Stadieinndeling	34
4.8	TNM-klassifikasjon	35
5	Kirurgisk behandling av lokalisert sykdom /Kurativ behandling	38
5.1	Innledning	38
5.2	Kirurgisk taktikk og teknikk	38
5.2.1	Diagnostisk biopsi	38
5.2.2	Reseksjon som del av brystbevarende kirurgi (evidensnivå A)	39
5.2.3	Ablativ mastektomi	40
5.2.4	Valg av postoperativ sentinelbiopsi (SNB) (evidensnivå A)	40
5.2.5	Aksilledisseksjon (AD)	42
5.3	Operasjonsstrategier	43
5.4	Oversikt over behandlings- og kontrollforslag ved premaligne tilstander	43
5.5	Brystkreft hos eldre	44
5.6	Brystkreft hos menn	44
5.7	Brystkreft hos gravide	44
5.8	Lokalavansert brystkreft	44
5.9	Avansert (metastaserende) brystkreft	44
5.10	Aksillemetastase(r) (fra mammacancer) uten påvist primærtumor i bryst	45
5.11	Kirurgisk behandling av DCIS	45
5.12	Kirurgisk behandling av LCIS	45
5.13	Risikoreduserende mastektomi	46
5.14	Rekonstruksjoner	46
5.14.1	Vurdering av rekonstruksjonsmetoder	46
5.14.2	Indikasjon; hvilke kvinner bør få et slikt tilbud?	47
5.14.3	Pasientinformasjon	48
5.14.4	Komplikasjoner	48
5.14.5	Fett-transplantasjon	49
5.14.6	Hvilke rettigheter har pasientgruppen?	49
5.14.7	Hva kreves av kompetanse for å utføre rekonstruktiv kirurgi?	50
5.14.8	Behov for rekonstruksjon	51
5.14.9	Oppfølging/kontroller	51
6	Strålebehandling ved lokalisert sykdom	52
6.1	Oversikt over indikasjoner og behandlingsopplegg ved postoperativ strålebehandling ved infiltrerende cancer	55
6.1.1	Etter brystbevarende operasjon	55
6.1.2	Etter mastektomi	56

6.1.3	Ved stor primærtumor (T3/Lokalavansert sykdom)	56
6.1.4	Ved massivt ikke frie reseksjonsflater etter mastektomi	57
6.1.5	Samtidig kjemoterapi?	57
6.1.6	Strålebehandling og VAP (veneport)	57
6.1.7	Strålebehandling og pacemaker	57
6.1.8	Samtidig adjuvant endokrin behandling	57
6.2	DCIS	57
6.3	Partiell brystbestråling	58
6.4	Definisjon av målvolum i henhold til ICRU	58
6.5	Oversikt over volumdefinisjonene	60
6.6	Anbefalte målvolum og doser for postoperativ bestråling ved cancer mammae	60
6.6.1	GTV	60
6.6.2	CTV mamma	60
6.6.3	CTV boost	61
6.6.4	CTV parasternal	62
6.6.5	CTV aksille	62
6.6.6	CTV periclavikulærområdet	63
6.6.7	CTV brystvegg	63
6.6.8	ITV	63
6.6.9	CTV	64
6.7	Risikoorganer	64
6.7.1	Hjerte	64
6.7.2	Lunge	64
6.7.3	Medulla	64
6.7.4	Kontralateralt mamma	65
6.7.5	Plexus brachialis	65
7	Adjuvant systemisk behandling	66
7.1	Pasienter med følgende tumor karakteristika er kandidater for adjuvant systemisk behandling	67
7.2	Adjuvant hormonbehandling	67
7.2.1	Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom	70
7.3	Ikke-hormonell behandling	74
7.3.1	Kjemoterapi	74
7.3.2	Trastuzumab	77
7.3.3	Bruk av bisfosfonat	78
7.4	Oversikt over anbefalt behandling	79
7.5	Alternative behandlingsregimer	80
7.5.1	Spesielle instruksjoner ved ikke-hormonell behandling	81
7.5.2	Bivirkninger - overvåking og håndteringen av disse	82
7.5.3	Spesielle forhold ved adjuvant behandling av HER2 positive pasienter hvor det er indikasjon for trastuzumab	83
8	Behandling av lokalavansert brystkreft	85
8.1	Status for neoadjuvant kjemoterapi ved stadium III kan oppsummeres som følger	85
8.2	Retningslinjer for behandling av lokalavanserte	86
9	Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling	88

9.1	Etterkontroll	88
9.2	Første postoperative kontroll (2-4 uker etter primæroperasjon)	88
9.3	Videre etterkontroller	89
9.4	Kontrollhyppighet og innhold	89
10	Behandling av lokoregionale residiv	93
11	Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling	98
11.1	Kirurgi ved avansert (metastaserende) brystkreft	98
11.2	Strålebehandling	98
11.3	Medikamentell endokrin behandling	99
11.4	Medikamentell cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft	102
11.4.1	Behandlingsanbefalinger: HER2 negative pasienter	103
11.4.2	Behandlingsanbefalinger HER2-positive pasienter	106
11.5	Skjelettmetastaser og bruk av benresorpsjonshemmer	110
12	Sjeldne svulster	115
12.1	Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom)	115
12.2	Phylloides tumor (tidligere kalt cystosarcoma phyllodes)	115
12.3	Sarcomer	116
13	Tiltak ved østrogenmangelsymptomer etter brystkreft	117
13.1	Behandlingsmuligheter	117
13.1.1	Hormontilskudd	117
13.1.2	Ikke-hormonelle alternativ	119
13.1.3	Anbefaling ved hotetokter	120
13.1.4	Anbefaling ved atrofi i vaginalvegg	120
13.1.5	Hormonspiral	120
14	Fysioterapi til brystkreftopererte kvinner	122
14.1	Forekomst av behandlingsrelaterte plager etter brystkreft	122
14.2	Fysioterapi til brystkreftopererte	122
14.3	Tverrfaglig informasjonsskriv til brystkreftopererte pasienter	123
15	Tilbud om gentesting til personer som har fått påvist brystkreft	124
16	Metode	126
16.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	126
16.2	Kunnskapsbasert prosess	126
16.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	127
16.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	128
16.4.1	Habilitet	130
16.4.2	Ressursmessige konsekvenser	130
16.4.3	Oppdatering av retningslinjene	130
17	Vedlegg 1	132

1 Epidemiologi

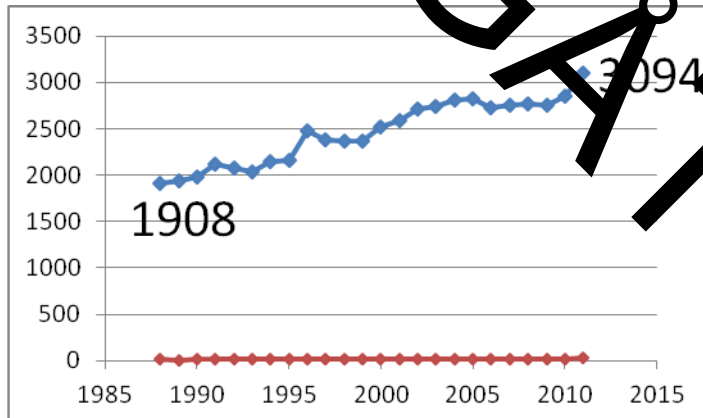
1.1 Forekomst av brystkreft

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Den kumulative risiko for å utvikle brystkreft ved 75 års alder er 8 %. I 2011 fikk 3094 kvinner denne diagnosen. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersjusterte forekomsten har økt fra 37,3 per 100 000 i perioden 1956-60 til 78.8 i 2011 hvilket er mer enn en fordobling.

Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Kun 4,3 % av nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år i årene 2007 -11. Brystkreft utgjør 34 % av all kreft hos kvinner i alderen 25 – 49 år. Den høyeste aldersjusterte forekomsten av brystkreft for årene 2007 – 2011 er i Oslo med 83,4 per 100 000. Lavest ligger Finnmark med 61,3 per 100 000.

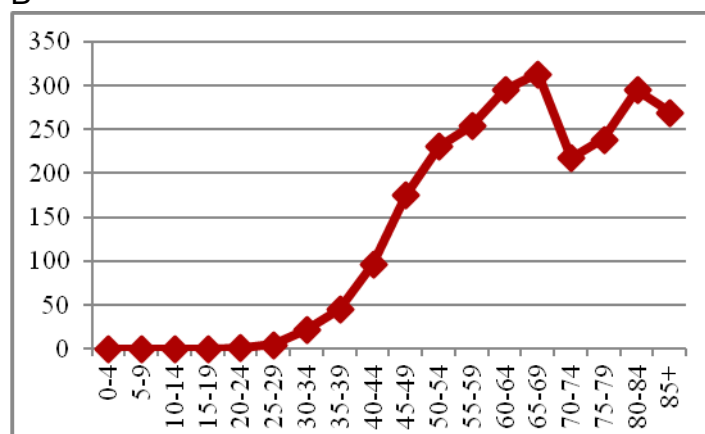
Figur 1. Antall nye tilfeller per år 1988 – 2011 (A) og aldersjustert insidensrate etter alder ved diagnose 2007 – 2011 (B) (etter tall fra Kreftregisteret)

A



B

B

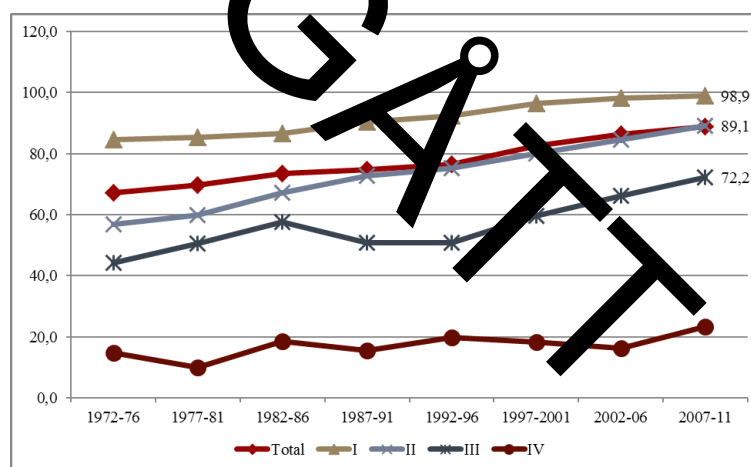


1.2 Overlevelse

I 2011 døde 605 kvinner og 7 menn av brystkreft (1). 362 av disse var 65 år og eldre. 29 var yngre enn 45 år. Brystkreft er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner opp til 65 år og rangerer således foran både hjerte/kar sykdommer og ulykker. Ved utgangen av 2011 var det i Norge 38501 kvinner med diagnosen brystkreft. Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av stadium, som igjen kan påvirkes av tidlig diagnostikk. De siste resultatene fra det norske mammografiscreeningprogrammet viste at de som møtte til screening hadde en 43 % bedre overlevelse enn de som ikke møtte (2).

Fem års relativ overlevelse hvor sykdommen er begrenset til brystet (stadium I), er for årene 2007 – 11 98,9 %, mot 23,4 % hvis det foreligger fjernspredning på diagnosetidspunktet. Det er kjent at brystkreftpasienter har en klar overdødelighet i mer enn 20 år etter at diagnosen er stillet. Ett år etter operasjon er 96,9 % i live. Etter 15 år er 75,7 % i live. Det siste tallet reflekterer den adjuvant behandlingen midt på 90-tallet. Man ser ennå ikke effekten av adjuvant bruk av aromatasehemmere til postmenopausale, trastuzumab til HER2 positive eller bruken av taxaner.

Figur. 2. 5 års relativ overlevelse for pasienter med brystkreft, i prosent etter diagnoseperiode 1972-2011. Kilde: Cancer in Norway 2011 (3).



2 Forebygging

2.1 Mammografiscreening

Mammografi er en røntgenundersøkelse av brystene, og brukes som screeningundersøkelse for å finne brystkrefttilfeller i tidlig stadium i den hensikt å redusere dødeligheten av sykdommen.

Mammografiscreening omfatter populasjonsbasert "service"-screening, slik som det norske Mammografiprogrammet, men også "opportunistisk" screening som ikke følger de samme retningslinjer for invitasjon, gjennomføring og registrering.. Kvinner under 50 år er ikke en del av mammografiprogrammet. Det foreligger resultater fra flere undersøkelser i Skandinavia, Europa for øvrig og USA som viser en klar reduksjon av brystkreftdødeligheten som følge av systematisk screening (2;4-11). Evidensnivå A

Det norske Mammografiprogrammet (MP), som ble landsdekkende fra februar 2004, tilbyr alle norske kvinner i alderen 50-69 år 2-plans mammografi av hvert bryst hvert 2.år. Dette er et kvalitetssikret program som legger til grunn de europeiske retningslinjer for screening.

Anbefalinger

Alle norske kvinner i alderen 50-69 år bør gjennomgå 2-plans mammografi av hvert bryst hvert 2.år.

Spesielle forhold knyttet til mammografiscreening.

- Kvinner med innlagt (silikon-)proteser skal også angå i Mammografiprogrammet selv om diagnostikken er mindre sikker i disse tilfeller.
- Kvinner med arvelig brystkreft bør tilbys tettere og grundigere oppfølging enn det Mammografiprogrammet legger opp til, se avsnittet "Oppfølging av kvinner med økt risiko for brystkreft" under.
- Kvinner operert for brystkreft vil kontrolleres årlig etter retningslinjer for etterkontroll ved brystkreft i totalt 10 år (se kapittel 8). Se for øvrig avsnittet "Oppfølging av kvinner med økt risiko for brystkreft" under.

Mammografi hvert 2. år slik innført i det norske Mammografiprogrammet, anses å være tilstrekkelig. Evidensnivå A

Kvinner i aldersgruppen 50-69 år bør oppfordres til å møte fram til den offentlige screening når de blir innkalt.

Det er i dag ingen dokumentasjon på at kvinner under 40 år har nytte av årlig mammografi som en del av en generell helsekontroll. Ultralyd inngår ikke som del av Mammografiprogrammet, selv ikke hos kvinner med innsatt proteser.

2.2 Oppfølging av kvinner med øket risiko for brystkreft

2.2.1 Kvinner hvor det etter genetisk utredning er påvist arvelig økt risiko for brystkreft

Disse kvinnene bør tilbys bildediagnostisk undersøkelse årlig. For kvinner med påvist risiko for arvelig brystkreft ut fra familiehistorie (ikke påvist genfeil) bør årlig mammografi startes fra 30-års alder. Ved 60 år kan de overføres til screening via Mammografiprogrammet hvert 2. år. Ved påvist høypenetrant genfeil anbefales MR fra 25 års alder. Siden sensitiviteten ved MR ved DCIS er lav bør det i tillegg til MR taes et skråbilde (MLO) av hvert bryst (ikke ved *TP53*-genfeil).

Anbefalinger

- Kvinner med påvist risiko for arvelig brystkreft ut fra familiehistorie (ikke påvist genfeil) bør starte årlig mammografi fra 30-års alder.
- Ved 60 år kan de overføres til screening via Mammografiprogrammet hvert 2. år.
- Ved påvist høypenetrant genfeil (i *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* eller *STK11*) anbefales årlig MR fra 25 års alder.

2.2.2 Kvinner operert for brystkreft/DCIS

Det anbefales at det både etter brystbevarende kirurgi (BCT) og etter mastectomi (ablatio) bør gjøres årlig mammografi i tillegg til den kliniske undersøkelsen i 10 år. Ved alder over 50 år hos mastektomerte pasienter, kan Mammografiprogrammet ha ansvar for mammografiundersøkelsen hvert 2. år. Etter 10 år uten påvisning av residiv skal alle over 50 år tilbys deltagelse i Mammografiprogrammet med mammografi hvert annet år, på lik linje med kvinner som ikke har hatt brystkreft. For pasienter som etter 10 år ikke har nådd screeningalder, er det aktuelt å fortsette screening frem til de kan inngå i Mammografiprogrammet.

Anbefalinger

- Kvinner bør etter brystbevarende kirurgi (BCT) og etter mastectomi (ablatio) gjøre årlig mammografi i tillegg til den kliniske undersøkelsen i 10 år.
- Mastektomerte pasienter over 50 år kan overføres til screening via Mammografiprogrammet hvert 2. år.
- Etter 10 år uten påvisning av residiv skal alle over 50 år tilbys deltagelse i Mammografiprogrammet.
- For pasienter som etter 10 år ikke har nådd screeningalder, er det aktuelt å fortsette screening frem til de kan inngå i

Mammografiprogrammet.

2.2.3 *Kvinner behandlet med kappefelt (eller lignende strålebehandlingsopplegg) for Morbus Hodgkin*

Anbefaling

Disse kvinnene bør tilbys årlig mammografi fra og med 10 år etter avsluttet strålebehandling (12-14).

2.2.4 *Kvinner med påvist ADH/LCIS som "bifunn" ved biopsi*

Anbefaling

Risikoen for senere utvikling av brystkreft er atskillig høyere hos kvinner hvor det er påvist epitelproliferasjon med atypi, og særlig hvis de har en førstegradsslekting med brystkreft. Disse kvinnene bør anbefales oppfølging som består av årlig mammografi-undersøkelse til fylte 50 år, eventuelt til 60 år ved arvelig disposisjon. Deretter anbefales mammografi annet hvert år. Det samme gjelder for de som får påvist klassisk LCIS (15), dersom det ikke foreligger en særlig tung slektshistorie (se avsnitt 2.2.1).

Det er lite som taler for at undersøkelser av kliniker bidrar vesentlig.

Konferer for øvrig 4.5 for ytterligere detaljer vedrørende oppfølging.

3 Forløpstider

Forløpstid beskriver når de forskjellige elementer i et behandlingsforløp (vurdering, utredning og behandling) senest bør starte etter at spesialisthelsetjenesten har mottatt en henvisning.

Forløpstidene er normerende og førende for helseforetakenes organisering og logistikk, og et budskap om hva pasienter med kreft eller mistanke om kreft generelt bør forvente av tidsforløp for de ulike ledd i helsehjelpen. Forløpstidene er imidlertid ikke en ny pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven (16) § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester (17).

Målsetningen med innføringen av forløpstidene er at 80 prosent av pasientene kommer innenfor de foreslåtte forløpstidene.

Innen de fleste kreftformer vil det imidlertid variere hvor aggressiv kreften er og det vil derfor alltid være variasjoner i hastegrad til behandling. Det er behandlende lege/behandlingslag som må vurdere hva som er medisinsk forsvarlig helsehjelp i det enkelte tilfelle og om pasienten for eksempel trenger raskere behandling enn de normerte forløpstidene.

Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normerende forløpstid for oppstart av første behandling. Dette gjelder spesielt innen noen kreftformer for pasienter med uklare symptomer og uavklarte tilstander.

Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

3.1 Vurdering av henvisning: 5 virkedager

Målsetningen er at henvisningen skal være vurdert av spesialist innen 5 virkedager fra spesialisthelsetjenesten har mottatt henvisningen.

3.2 Oppstart utredning: 10 virkedager

Målsetningen er at utredning i spesialisthelsetjenesten skal være påbegynt innen 10 virkedager fra mottatt henvisning.

3.3 Oppstart behandling: 20 virkedager

Målsetningen er at første behandling skal starte innen 20 virkedager fra mottatt henvisning.

3.4 Tilleggsanbefalinger vedrørende pasientforløp for brystkreftpasienter

Ved henvisning av en pasient med begrunnet mistanke om brystkreft til en brystkirurgisk avdeling, vil pasienten få en ventetidsgaranti/rett til helsehjelp (PasDoc/Dips).

Ved henvisning direkte til et BDS blir ikke ventetidsgaranti i dag registrert alle steder, på grunn av manglende mulighet for registrering i alle datasystem.

Dato for innkommet henvisning skal registreres uavhengig hvor i spesialisthelsetjenesten henvisning registreres først, i klinisk system eller radiologisystem.

Spesialist vil ut fra opplysninger i henvisningstekst vurdere grad av kreftmistanke og prioritere etter dette. Se også pkt 4.1 angående indikasjoner for bildeutredning av bryst.

De aller fleste av disse pasientene trenger først billeddiagnostisk utredning før vurdering av brystkirurgi.

Tid fra mottatt henvisning til oppstart utredning på Brystdiagnostisk senter (BDS):

Tid fra henvisning mottatt til time (oppstart utredning) på BDS bør ikke overskride 10 virkedager (uansett om henvisningen først registreres hos kirurgisk avdeling eller på BDS).

Tid til svar på utredning:

Svar på utredning bestående av mammografi, evt. ultralyd, fin- eller grov nål og gjennomført klinisk undersøkelse bør gis innen 5 virkedager, men inntil 10 dager kan aksepteres i enkelte tilfeller.

Tid fra diagnose er stilt til oppstart av behandling, vanligvis kirurgi:

Eusoma guidelines anbefaler maksimalt 10-15 virkedager etter at diagnosen er stilt. Dette er i tråd med anbefalinger om ventetid for annen kreftkirurgi.

Målsetningen i forløpstidene er at første behandling skal starte innen 20 virkedager fra mottatt henvisning (jfr. pkt 3.3.).

Tid fra avsluttet kirurgi til oppstart av kjemoterapi:

Det foreligger ingen randomiserte studier med tanke på eventuell påvirkning av overlevelse relatert til ventetid mellom kirurgi og kjemoterapi. En del retrospektive studier med ulike "ventetider" og ulike kjemoterapiregimer er publisert. Noen mindre studier har påvist at relativt tidlig oppstart av kjemoterapi har gitt bedre overlevelse (innen 35 dager (CMF): (18); innen 21 dager hos ER negative: (19); innen 44 dager: (20). De større studiene har ikke funnet en slik sammenheng innenfor 12 uker etter kirurgi (21): n=7501; (22): n=1161. Derimot

viser en populasjonsbasert studie redusert overlevelse ved kjemoterapi gitt mer enn 12 uker etter kirurgi (23): n=2594.

Det er sannsynlig at tumorkarakteristika kan påvirke viktigheten av tidspunkt for oppstart av kjemoterapi innenfor de første 12 uker etter kirurgi, selv om det ikke finnes sikre data fra studier. Samtidig bør det unngås unødvendig forsinkelse i oppstart av strålebehandling, som mange får i etterkant av kjemoterapi. Det anbefales derfor oppstart av kjemoterapi innen 4-6 uker etter avsluttet kirurgi. En forutsetning for oppstart av kjemoterapi er at operasjonssåret har grodd og at det ikke er noen infeksjonskomplikasjoner.

Tid fra avsluttet kirurgi til oppstart av strålebehandling eller fra avsluttet kjemoterapi til oppstart av strålebehandling:

For pasienter som *ikke gjennomgår kjemoterapi*, er det ikke funnet sikker påvirkning av residiv overlevelse for tidsintervaller for oppstart av strålebehandling innen 20 uker etter avsluttet kirurgi (24-26), men det er observert redusert overlevelse ved utsettelse ut over 20 uker (26).

For pasienter som *gjennomgår kjemoterapi* bør strålebehandlingen startes opp snarest mulig etter avsluttet kjemoterapi. Det synes ikke å være sikre forskjeller i residiv eller overlevelse som følge av å oppstarte *strålebehandling etter kjemoterapi* innen 7 måneder etter avsluttet kirurgi (27;28).

Det anbefales at alle behandlingsmodaliteter gjennomføres uten unødvendige ventetider. Samtidig vil det kirurgiske behandlingsforløpet kunne strekke seg over varierende lang tid (for eksempel ved pereseksjoner), noe som i individuelle tilfeller kan påvirke vurderingen av tidsintervallet mellom kirurgi og strålebehandling.

Følgende oppfattes som veiledende grunnlag for vurdering av tider:

- Der hvor det ikke er indikasjon for kjemoterapi bør det etterstrebes at strålebehandlingen oppstartes innen 6-8 uker etter avsluttet kirurgi.
- Ved indikasjon for kjemoterapi bør det etterstrebes at strålebehandling oppstartes innen 3-4 uker etter at kjemoterapi er avsluttet.

4 Diagnostisering og utredning

4.1 Utredning av pasienter med mulig brystkreft

Pasienter med brystkreft eller symptomer på brystkreft bør henvises til et brystdiagnostisk senter eller annet senter med samme kvalitative innhold, - for trippeldiagnostikk. Senteret vil som følge av utredningen vurdere hvor komplett trippeldiagnostikken skal være. Senteret har ansvaret for at videre tiltak gjennomføres.

Eksempler på problemstillinger hvor henvisning er aktuelt:

- "Tumor mammae" – både ved usikre eller entydige palpasjonsfunn
- Nyoppstått papilleinndragning som ikke lar seg retrahere
- Hudinndragning
- Hudmisfarging med underliggende hudsykdom eller abscess ikke er mest sannsynlig diagnose
- Hudfortykkelse av uklar etiologi
- Sekresjon, kun hvis denne er serøs eller blodig
- Ved mistanke om aksillære lymfeknutemetastaser

Brystkreft hos unge kvinner er sjelden. Forandringer i brystene hos kvinner under 35 år oppfattes ofte som nyoppståtte kuler eller klumper. Disse varierer ofte med menstruasjonssyklus. Ofte forsvinner disse forandringene spontant. Det kan derfor være grunn til å se an situasjonen 1 – 2 mnd/menstruasjonssyklus hos disse unge kvinnene, før henvisning.

Smerter alene er normalt hos kvinner, spesielt yngre og er ikke indikasjon for bildeutredning. Ny-oppstått smerte hos postmenopausale kvinner uten annen åpenbar årsak kan være grunn for henvisning til brystutredning.

4.2 Aktuell utredning

4.2.1 Anamnese

Anbefalinger

Anamnesen bør inneholde opplysninger om:

- Er funn oppdaget av pasienten selv, egen lege eller tilfeldig (dvs. ved mammografi)
- varighet av symptom/funn
- Endringer i forbindelse med menstruasjonssyklus
- Bruk/ending av hormonpreparat
- Tidligere brystsykdommer, eventuelt med biopsisvar

- forekomst av brystkreft og/eller ovarialkreft hos førstegrad slektninger (mor, søstre, døtre)
- menstruasjonsstatus; dato for siste menstruasjons første dag, eventuell alder ved menopause
- alder ved første fødsel og antall barn

4.2.2 Klinisk undersøkelse av mammae

Anbefalinger

- Systemisk inspeksjon og palpasjon av bryst, aksiller og fossae supra – og infraclaviculares danner basis for videre diagnostikk.
- Hud- og papille forandringer må beskrives og lokaliseres.
- Palpatoriske funn registreres med lokalisasjon (fire kvadranter + retroareolært område), størrelse (i millimeter), konsistens og bevegelighet i forhold til omliggende strukturer.

4.2.3 Henvisninger

Anbefalinger

Henvisning til videre utredning/beredning bør minimum inneholde følgende:

- Anamnestiske opplysninger innenholdt til punkt 1-5 under 4.2.1 Anamnese.
- Beskrivelse av aktuell tumor/funn. Se pkt 4.2.2 legens klinisk undersøkelse.

4.2.4 Klinisk Mammografi

Mammografi er den bildediagnostiske basisundersøkelsen av bryst. Mammografi som screening er beskrevet under kapittel om forebygging (se kapittel 2). Klinisk mammografi gjøres hos kvinner som har symptomer eller funn i mammae. Det tas minst to projeksjoner av hvert bryst, og bildene kan suppleres med spesialbilder. Hos unge kvinner (<35 år) bør mammografi bare utføres på strenge indikasjoner; f.eks. ved klinisk kreftmistanke og ved familiær høy risiko etter genetisk rådgivning.

Anbefalinger:

Indikasjon for klinisk mammografi: Se pkt 4.1

- "Tumor mammae" – både ved usikre eller entydige palpasjonsfunn
- Nyoppstått papilleinndragning som ikke lar seg retrahere
- Hudinndragning
- Hudmisfarginger der underliggende hudsykdom eller abscess ikke er mest sannsynlig diagnose

- **Hudfortykkelse av uklar etiologi**
- **Sekresjon, kun hvis denne er serøs eller blodig**
- **Ved mistanke om aksillære lymfeknutemetastaser**

I tillegg er klinisk mammografi viktig å gjennomføre før all mammakirurgi (herunder også plastiske inngrep/reduksjonsplastikker hos kvinner > 30 år). Tett og knudret fibroadenomatose er ingen grunn for mammografiundersøkelse i seg selv. Disse kvinnene har ingen overhyppighet av brystkreft, og bør bare henvises hvis spesifikke kliniske symptomer/funn finnes. Mammografi som undersøkelse er mindre sensitiv hos yngre kvinner med tett kjertelstruktur.

4.2.5 Ultralydundersøkelse

Ultralydundersøkelse (ultrasonografi) er i dag et meget viktig supplement til mammografi. Hos kvinner under 35 år med et benignt klinisk palpasjonsfunn kan ultralyd erstatte mammografi som basisundersøkelse.

Anbefalinger:

Indikasjoner for "klinisk" ultralydundersøkelse:

- **Ved palpable lesjoner og ikke konklusiv mammografi**
- **Preoperativt hos kvinner med mammografisk tett parenchym og palpabelt eller ikke-palpabelt verifisert mammakarsinom for å påvise eventuell multifokalitet og bilaterale forandringer (dersom MR eller kontrastmammografi ikke utføres).**
- **Akutt mastitt for å avklare om det foreligger abscess som trenger intervensjon.**
- **Hos pasienter der mammografi ikke kan gjennomføres**
- **Som veiledning for biopsi/merking**

Dersom en pasient ikke ønsker mammografi utført men likevel vil ha ultralyd fordi dette er mindre ubehagelig bør det gjøres klart oppmerksomt på at ultralyd alene ikke er erstatning for mammografi fordi malignitet – spesielt "forstadier" som DCIS – lett vil kunne bli oversett ved ultralyd alene.

4.2.6 Trippel-diagnostikk

Trippeldiagnostikk anbefales som utredning av brystkreft og består av følgende undersøkelser:

- **Klinisk undersøkelse**
- **Billeddiagnostikk**
- **Sylinderbiopsi eller FNAC (finnålsaspirasjonscytologi)**

Trippeldiagnostikken er basis for trygg og rasjonell mammautredning. Alle maligne tumores skal som en hovedregel være diagnostisert med trippeldiagnostikk før de opereres. Ved dette unngår man å gjøre diagnostiske eksisjonsbiopsier, som ofte vil være ugunstige for den endelige kirurgiske behandlingen både av bryst og aksille. Evidensnivå B

Samarbeidet mellom kliniker (kirurg), radiolog og patolog bør etableres på en slik måte at man til enhver tid kan kommunisere med hverandre om enkeltkasus. Kirurgen er ansvarlig overfor den enkelte pasient, og skal trekke de nødvendige kliniske konsekvenser av de funn som blir gjort. Det er derfor nødvendig at radiologiske funn og svar på cytologi/biopsi blir besvart og formidlet på en slik måte at kirurgen blir tilstrekkelig informert.

4.2.7 Magnetresonanstomografi (MR)

MR's fordel i mammadiagnostikken er den høye sensitiviteten ved invasivt mamma-karsinom som i de fleste studier angis til å være omkring 95-98 %. Ved DCIS er sensitiviteten vesentlig lavere og anføres å være i størrelsesorden 50-70 % (29). De senere års studier på høyrisikokvinner der man har sammenliknet mammografi, ultralyd og MR har imidlertid vist at MR har høyere sensitivitet enn mammografi også ved DCIS (30-32).

Anbefalinger:

Indikasjoner for MR mammae:

- Preoperativ staging ved påvist mamma-karsinom og planlagt BCT hos kvinner enten med mammografisk tett parenkym (med henblikk på multifokalitet) eller med vekstmønster som vanskeliggjør å skille fra det normale kjertelvevet
- Differensiering arr og tidlig lokalt recidiv ved utført BCT
- Axillære lymfeknutemetastaser fra adenokarsinom med ukjent origo der klinisk undersøkelse, mammografi og ultralyd ikke har vist malignitet i mamma
- Diskordans i trippeldiagnostikken ("problem-solving"), altså ved malignitetssuspekterte forandringer med konvensjonell bildediagnostikk (mammografi og/eller ultralyd) der nålebiopsi viser benigne forandringer
- Monitorering av pasienter med neoadjuvant kjemoterapi
- Hos kvinner med proteser der klinisk undersøkelse og ultralyd ikke har gitt tilfredsstillende avklaring
- Screening av høyrisikokvinner med påvist høypenetrant genfeil (33;34)

Det må understrekes at mammografi og ultralyd er basisdiagnostikken, og MR er kun indisert ved problemstillingene anført over. MR-kapasiteten i Norge pr. i dag er ikke tilfredsstillende, og mange kvinner vil ikke kunne tilbys denne undersøkelsen selv om det foreligger velbegrunnet indikasjon. I slike tilfeller – og dette gjelder særlig preoperativ staging, monitorering ved kjemoterapi, og screening av høyrisikokvinner – bør det som alternativ tilbys mammografi med supplerende ultralyd og/eller kontrastmammografi hvis dette er tilgjengelig (35).

Ved fettrike bryst/lav tetthet hvor mammografisensitivitet er høy og ultralyd mindre egnet, er mammografi alene som screening tilfredsstillende.

MR kan – som alle øvrige radiologiske metoder – gi falsk positive funn. Ved

funn av usikker betydning som ikke lar seg avklare ved "post-MR second-look ultrasound" vil kontroll ikke alltid være en tilfredsstillende løsning. MR-veiledet biopsi vil av og til være påkrevet. MR-veilede biopsier bør utføres med vakuum-assistert teknikk (se punkt 4.2.10). Dette er en kostbar, teknisk vanskelig og tidkrevende prosedyre. Et brystsenter (BDS) bør utføre et visst antall biopsier for å opparbeide og opprettholde kompetanse for slik biopsitaking. BDS som velger ikke å anvende slik biopsitaking selv bør inngå samarbeid med sentra som kan utføre prosedyren (36).

Kvinner med påvist høypenetrant genfeil (hyppigst i *BRCA1* eller *BRCA2*) bør tilbys årlig screening med MR (se 2.2.1), i tillegg til MR bør det utføres ett-plans mammografi (MLO) for å utelukke/bekreft mikroforkalkninger som uttrykk for DCIS, med unntak av kvinner med påvist *TP53*-genfeil. Det er grunnlag for årlig screening med MR også av kvinner som har fått supradiafragmalt kappefelt-bestråling (eller lignende) i en alder mellom 10 og 30 år. Akseptabelt alternativ er årlig klinisk mammografi og lav-terskel ultralyd, hvor MR benyttes som supplerende diagnostikk på vid indikasjon (se 2.2.3) (34).

Øvrige kvinner i høyrisikogruppene bør tilbys årlig mammografi (2-plans mammografi) pluss lav-terskel ultralyd av brystene. For alle kategorier bør diagnostikken samordnes slik at undersøkelsene utføres samtidig.

4.2.8 Tomosyntese: Digital brysttomosyntese (DBT)

DBT bruker full-felt digital mammografi ("2D" FFDM) som plattform. Ved denne nye teknikken fremstilles brystvevet nærmest "tredimensjonalt" ("3D"). Man anvender samme apparat som til konvensjonell 2D mammografi. Tomosyntesebildene blir tatt i samme kompresjon som 2D bildet, og kompresjonen er kun 4-5 sekunder lenger pr. bilde enn for et vanlig 2D bilde. DBT har omtrent samme stråledose som 2D undersøkelse. Under eksponeringen for DBT beveger røntgenrøret seg i en bue over detektoren. De fremstilte enkeltbildene ("slices") er vanligvis kun 1 mm tykke. Men antall slice er avhengig av tykkelsen på det komprimerte brystet. Når overlappende vev blir redusert eller fjernet vil detaljer i brystet komme tydeligere frem. Digital brysttomosyntese (DBT) er en lovende ny teknologi med et stort potensial i mammografiscreening, og DBT vil kunne øke både spesifisiteten (færre etterundersøkelser) og sensitiviteten (karsinom deteksjonsraten) i screening. Utifra data ved tomosyntese-taking kan man rekonstruere "syntetiske" 2D bilder. Dermed vil man kunne tilby 2D pluss 3D undersøkelse av brystet med omtrent samme stråledosis som ved konvensjonell teknikk alene. I klinisk diagnostikk vil DBT kunne være av verdi for nøyaktigere måling av tumorstørrelse og påvisning av multifokalitet.

4.2.9 Kontrastmammografi

Kontrastmammografi, CEDM (Contrast Enhanced Digital Mammography), benytter jodholdig kontrast for å fremstille patologiske tumores i mammae. Det finnes to ulike metoder, som begge er basert på neoangiogenesen (nydannelse

av blodkar) og lekkasje av kontrast gjennom tumors nydannede patologiske blodkar ut i vevet.

Den ene metoden er «dual energy subtraction technique». Med denne metoden benyttes røntgenstråler med høy og lav energi (dual energy) sendt gjennom brystvevet under samme kompresjon, etter administrasjon av kontrast. Brystet er komprimert i ca. 4-5 sekunder lenger enn for et vanlig 2D bilde. Subtraksjon av de to bildene fremstiller kontrastopptak i vevet. Denne metoden er mest utbredt i klinisk bruk, og man tar mammografi nesten på vanlig måte. Begge bryst fremstilles i begge projeksjoner, og man har også mulighet for supplerende bilder. Økt stråledose for hele undersøkelsen er ca. 20 %, noe som tilsvarer et ekstra 2D bilde. Et kopperfilter absorberer mesteparten av den økte stråledosen.

Den andre metoden er «temporal subtraction technique», hvor en tar et høyenergibilde (tombilde) før, og høyenergibilder med varierende intervaller etter administrasjon av kontrast. Deretter subtraheres pre-kontrastbildet fra post-kontrastbildene, og området med kontrastopptak fremstilles. CEDM er indikert ved blødning fra mamille, og er et godt supplement til mammografi og ultralyd, særlig ved tette og vanskelig vurderbare bryst. Metoden egner seg også godt for nøyaktig bestemmelse av tumors utbredelse og multifokalitet. I tillegg er den et godt alternativ ved kapasitetsmangel på MR, og for pasienter som av ulike årsaker ikke kan gjennomføre en MR undersøkelse. Som ved MR mamma forekommer kontrastopptak også i enkelte godartede lesjoner. Studier har imidlertid vist at CEDM påviser færre falske positive lesjoner enn MR. Det er også vist gode resultater med tanke på sensitivitet og spesifisitet (35;37-39).

4.2.10 Invasiv diagnostikk

I utgangspunkt skal alle usikre lesjoner biopsieres. Nåleprøver gjøres hovedsaklig ultralydveiledet eller stereotaktisk veiledet med mammografiapparat. Ultralydveiledet er raskere og brukes som første valg dersom lesjoner kan lokaliseres med ultralyd.

Sylinderbiopsi (nålebiopsi/grovnålsbiopsi)

Sylinderbiopsi (CNB = core needle biopsy) er den primære invasive diagnostikken ved de fleste BDS i Norge i dag. Det kan eventuelt gjøres et avtrykk eller "imprint" av sylinderbiopsien på et objektglass. Dette kan hurtigfarges og analyseres på samme måte som FNAC.

Cirka 20 % av kasus med DCIS-diagnose ved nålebiopsi får diagnosen invasivt karsinom på operasjonspreparatet (40).

Vanligvis brukes 14G eller 16G biopsinåler og lokal bedøvelse. Preparatet kan besvares i løpet av 2-3 dager, og oftest vil dette svaret være endelig. Noen ganger må det utføres tilleggsundersøkelser (for eksempel immunhistokjemi) for å oppnå en sikker diagnose, og dette tar lengre tid.

Vakuumbiopsi

Vakumbiopsi er en sylinderbiopsi tatt med dedikert utstyr. Nålen er oftest

grovere enn ved vanlig sylindربیpsi, 10 eller 8G. Det opparbeides vakum i nålen som forbedrer biopsiens kvalitet. Metoden kan brukes både ved stereotaksi og ultralyd men egner seg spesielt godt i kombinasjon med stereotaksi og ved mikroforkalkninger (41).

FNAC (Finnålsaspirasjonscytologi)

Prøvetaking ved hjelp av finnål krever ingen lokalanestesi. Det er en enkel, billig og rask metode, og muliggjør en "on the spot" preliminær diagnose. Metoden er godt egnet til å bekrefte malignitet når det er hensiktsmessig med raskt svar. Det kan være vanskelig eller umulig å fastslå om det foreligger invasivitet (infiltrerende karsinom) ved denne teknikken. Metoden brukes også for å bekrefte malignitet i bildediagnostisk maligne lymfeknuter.

Diagnose kan gis samme dag, og denne vil ofte være endelig. Et nært tverrfaglig samarbeid mellom kliniker/radiolog og patolog er viktig for at den cytologiske diagnostikken skal fungere optimalt, og prøvetakers erfaring er av stor betydning (42;43). Det bør være etablert et system for en umiddelbar vurdering av om prøvene teknisk sett er av god nok kvalitet, slik at nye prøver kan tas med en gang hvis så ikke er tilfelle. Ved problemstilling mikrokalk er sylindربیpsi eller vakumbiopsi foretrukket fremfor FNAC.

Videre prosessering/undersøkelse:

Sylindربیpsiene bør instøpes i enkelte blokker, i hvert fall bør sylindere med røntgenologisk verifisert kalk instøpes separat. Representativitet i forhold til mammografisk lesjon må vurderes nøye. Påvist kalk ved histologi må nevnes i diagnosen, særlig hvis man antar en benign diagnose. Manglende påvisning av kalk ved biopsi fra lesjon med røntgenologisk verifisert kalk må også nevnes da prøven i slike tilfeller neppe er representativ.

Pga. nålebiopsienes beskjedne størrelse vil man kunne støte på noen diagnostiske problemer, som for eksempel:

- skleroserende adenose versus invasivt karsinom
- pseudoinvasjon ved DCIS versus invasivt karsinom
- pseudoinvasjon ved benigne tilstander med sklerose
- radiært arr versus tubulært carcinom
- intracystisk (innkapslet) papillært karsinom versus invasivt karsinom
- cellerikt fibroadenom versus benign phyllodes tumor
- atypisk ductal hyperplasi (ADH) versus lavgradig DCIS.
- Mucinøse lesjoner

Mange av disse problemstillingene (pkt 1-5) kan oftest løses ved immunhistokjemisk undersøkelse (antistoff mot myoepitel, actin og/eller smooth muscle myosin, evt. CK14).

Ved problemet ADH eller lavgradig DCIS (punkt 6) vil lesjoner mindre enn 2 mm måtte diagnostiseres som ADH. De fleste av disse ender opp med diagnosen DCIS. Det viktigste er at patologen ved sin diagnose signaliserer at videre histologisk undersøkelse er nødvendig.

Gradering av invasivt karsinom og DCIS ved nålebiopsi:

Hovedregelen er at histologisk gradering ikke utføres på sylinderbiopsier, da grad ofte endres i det endelige preparatet. Ved tydelig histologisk grad III (in situ eller invasivt karsinom) kan dette angis ved besvarelse av sylinderbiopsi.

Sylinderbiopsi eller FNAC kan bekrefte et radiologisk/klinisk malignt/premalignt funn, men aldri avkrefte malignitet. Det er viktig at avgitte svar vurderes i sammenheng med bildediagnostikk i tverrfaglig kommunikasjon, spesielt ved benignt funn og avsluttende utredning.

Ved fibroadenomer med størrelse over 3 cm, bør det vurderes (på individuelt grunnlag) eventuell ekstirpasjon (differensialdiagnose phyllodestumor, kfr for øvrig kapittel 11 om sarcomatoide svulster).

Mucinøse lesjoner kan være svært cellefattige og ha lavgradig atypi.

Diagnostisk nålebiopsi

Benyttes ved ikke palpable lesjoner når sylinderbiopsi og/eller FNAC er usikre og/eller ikke kan forklare radiologiske funn. Ved hjelp av mammografi eller ultralyd, plasseres en stålstråle i eller nær den påviste mammalesjonen. Dette vil være en veileder for kirurgen når eksisjonsbiopsien utføres (i generell- eller lokalanestesi). Biopsipreparatet undersøkes med preparatmammografi for å sikre at den påviste lesjonen er kommet med i biopsien. Preparatet undersøkes deretter histologisk. Ved ikke palpable lesjoner kan røntgenbilde av skivepreparat lette lokalisasjonen for patolog. Mammografipreparatbilde bør ledsage alle biopsier og resektater. God kommunikasjon mellom kirurg, radiolog og patolog i forbindelse med inngrep bør sikres. Den pre- og postoperative del av prosedyren er den samme som ved terapeutisk kirurgi (brystbevarende operasjon)

4.2.11 Åpen biopsi

Benyttes ved palpable lesjoner der trippelutredning ikke har gitt et konkluderende resultat.

4.3 Andre undersøkelser

4.3.1 Positron-emisjons-tomografi (PET)

PET har foreløpig ikke noen plass i utredning av bryst-tumores (44;45). PET kan påvise lymfeknutemetastaser i aksillen, men et positivt funn må bekreftes. Et negativt funn i aksillen utelukker ikke metastaser. PET har derfor heller ingen plass når det gjelder diagnostikk av aksillemetastaser.

4.3.2 Scintigrafi

Metoden benyttes ikke ved utredning av tumores i brystet, men for å påvise og lokalisere vaktpostlymfeknuten (sentinel node), se metodebeskrivelse under

4.4 Registrering

Avdelinger som har ansvar for primærutredning og behandling av kvinner med brystkreft skal ha en journal som inneholder relevante opplysninger som er av betydning for denne pasientgruppen. Dette vil gi avdelingen mulighet til å evaluere sitt eget pasientmateriale med tanke på diagnostiske og behandlingsmessige sider. Avdelingen vil også kunne dra nytte av dette som ledd i kvalitetssikring. Et nasjonalt register for brystkreft er nå etablert (Brystkreftregisteret; NBCR) og vil etter hvert inneholde data fra all utredning, diagnostikk, behandling og oppfølging av brystkreft i landet. Registrering skjer i regi av radiolog, patolog, kirurg og onkolog.

4.5 Premaligne forandringer i brystet

Premaligne tilstander kjennetegnes ved at det er histologisk tegn på unormal proliferativ aktivitet enten i gangsystemet (duktalt) eller i de terminale kjertelendestrukturer (lobulært), men at det ikke er tegn til at epitelceller har brutt gjennom basalmembranen. Hvis et gjennombrudd av basalmembranen identifiseres sikkert og utenfor lobulært stroma, foreligger det et infiltrerende karsinom, og behandlingen skal være deretter.

Normalt har kjertelen to cellelag. Tre eller flere cellelag er uttrykk for en unormal proliferativ aktivitet. Avhengig av proliferasjonsgrad, vevsarkitektur og cellenes atypi kan en skille ut følgende premaligne tilstander:

- lobulær og duktal epitelhyperplasi uten atypi
- lobulær og duktal epitelhyperplasi med atypi (ALH og ADH)
- lobulært (LCIS) og duktalt carcinoma in situ (DCIS) (van Nuys gradering) (46)

Det er en glidende overgang mellom de forskjellige typer og grader, noe som gjør at en må regne med interobservatør variasjon i histologiske diagnoser.

Både med og uten atypi gir epitelhyperplasier i en mammabiopsi øket risiko for senere utvikling av infiltrerende karsinom. Dupont og Page (47) fant følgende kumulative absolutte risiko for mammacarcinom i prosent etter revisjon av vel 10 000 mammabiopsier med mer enn 17 års oppfølgingstid (jfr. følgende tabell):

Tabell 1. Risiko for infiltrerende carcinom etter påvist epitelhyperplasi med og uten atypi

Biopsisvar	Risiko for brystkreft		
	Etter 10 år	Etter 20 år	Relativ risiko
Epitelhyperplasi uten atypi	3 %	5 %	1.6
Epitelhyperplasi med atypi	7 %	13 %	4.4
Epitelhyperplasi med atypi og samtidig førstegradsslektning med brystkreft	11 %	32 %	8.9

Tabellen under gir oversikt over risiko for senere infiltrerende carcinom etter påvisning av premaligne lesjoner med forskjellig histologiske klassifikasjon, også inkludert *in-situ* lesjoner (48).

Tabell 2. Risiko for infiltrerende carcinom etter påviste pre-maligne lesjoner (48)

Histologisk lesjon	Risiko for brystkreft	Risiko-lokalisering
Lett øket risiko		
Atypisk ductal hyperplasi	3-5 x	Generell (begge bryst)
Atypisk lobulær hyperplasi	4-5 x	Generell (begge bryst)
Papillom med atypi	4-5 x	Lokalt (aktuelle bryst)
Middels øket risiko		
LCIS	8-11 x	Generell (begge bryst)
DCIS grad 1 og 2	9-11 x	Hovedsakelig lokalt (aktuelle bryst) men også noe i motsatte
Betydelig øket risiko		
DCIS grad 3	10-15 x	Hovedsakelig lokalt (aktuelle bryst) men også noe i motsatte

Normalbefolkningens risiko for å utvikle mammarcarcinom over en 20-årsperiode fra 35 - 55 år er ca. 2,5 %, og i perioden 55 - 70 år 4,2 %. Kvinner med epitelproliferasjon uten atypi har knapt noen høyere risiko enn gjennomsnittet. Det synes derfor ikke å være grunnlag for spesiell oppfølging.

Risikoen er atskillig høyere for kvinner hvor det er påvist epitelproliferasjon med atypi, og særlig hvis de har en førstegradsslektning med brystkreft. Disse kvinnene bør anbefales oppfølging som består i årlig mammografi-undersøkelse til fylte 50 år, eventuelt til 60 år ved arvelig disposisjon. Deretter anbefales mammografi annet hvert år. Det er lite som taler for at undersøkelse av kliniker bidrar vesentlig (se punkt 2.2.4).

4.5.1 Sylindercellelesjoner og Flat epitelial atypi (FEA)

Interessen for disse entitetene har økt fordi de ses hyppigere i screeningprøver. Lesjoner med sylinderepitelkledning i terminale ductolobulære enheter kan deles inn i 3 entiteter; sylindercelleforandringer (columnar cell change), sylindercellehyperplasi (columnar cell hyperplasia) og flat epitelial atypi (49).

Sylindercelleforandringer og sylindercellehyperplasi
(Columnar cell change (CCC) og columnar cell hyperplasia (CCH))

Lesjoner med forstørrede ductolobulære enheter kledd med sylinderepitel **uten atypi** med henholdsvis 1-2 lag sylinderepitel (CCC) eller > 2 cellelag (CCH). Disse entitetene beskrives med ulike navn i litteraturen som f.eks. *columnar metaplasia* og *blunt duct adenosis* (50).

Flat epitelial atypi (FEA)

Lesjoner med forstørrede terminale ductolobulære enheter med ett eller flere lag kubisk eller sylindrisk epitel som viser **lavgradig cytologisk atypi** (51).

(Denne entiteten blir i litteraturen også kalt: *Clinging carcinoma (monomorphic type)*, *Atypical columnar cell lesion*, *Columnar cell change with atypia*, *Columnar cell hyperplasia with atypia*)

"Flat" er en relativ terminologi og indikerer fravær av komplekse strukturer. Sylinderepitellesjoner med lavgradig atypi som danner komplekse strukturer (broer, arkader, mikropapiller) representerer ADH eller DCIS.

Genetiske studier har indikert at FEA er en klonal lesjon som har de samme genetiske forandringer som lavgradig DCIS og tubulært karsinom. Det er også observert en assosiasjon mellom sylinderepitellesjoner/flat epitelial atypi og lobulære neoplasier (DCIS og atypisk lobulær hyperplasi). Utfra disse observasjonene sammen med genetiske data kan man anta at noen av disse lesjonene, i alle fall FEA, er neoplastiske proliferasjoner og kan være forstadier eller tidlige manifestasjoner av lavgradig DCIS og forstadier til invasivt karsinom, spesielt tubulært karsinom (52;53).

Det foreligger svært lav risiko for residiv eller progresjon til kreft når disse opptrer som isolerte lesjoner, men siden FEA oftest ses sammen med andre lesjoner er det vanskelig å si noe om prognose, men WHO working group (2011) mener at FEA utgjør lavere risiko for kreft enn ADH og ALH (54).

Det bemerkes at columnar cell change og columnar cell hyperplasi og flat epitelial atypi kan forekomme i samme bryst og til og med i samme ductolobulære enhet.

Ved funn av FEA i nålebiopsi bør man skjære dypere snitt for å lete etter assosierte lesjoner. Behovet for å rutinemessig fjerne lesjoner med FEA er usikkert. WHO Working Group 2011 anbefaler at man vurderer hvert enkelt tilfelle og eventuelt tar en merkebiopsi for å utelukke mer avansert lesjon (51).

4.5.2 Lobulært carcinoma in situ (LCIS)

LCIS er kjennetegnet ved at de terminale kjertelstykkene er overfylt av epitelceller som ikke infiltrerer gjennom basalmembranen. De prolifererende cellene er oftest immunhistokjemisk negative for markøren E-cadherin. Basert på morfologisk utseende deles LCIS inn i klassisk, pleomorf, og florid type med comedonekrose (51).

a) Klassisk LCIS har lavgradige kjerner og oppdages praktisk talt alltid tilfeldig i et mammaresektat eller en biopsi gjort for lesjon som er av en annen histologisk type. Den absolutte risiko for utvikling av infiltrerende karsinom ved LCIS er ca. 10 % etter 10 år, 20 % etter 20 år, og ved livstidsobservasjon henimot 30 %.

Infiltrerende karsinom hos pasienter med påvist LCIS vil oftest være av duktal type. Risikoen for utvikling av infiltrerende karsinom er like stor i det kontralaterale som i det biopserte brystet. Ensidig ablatio reduserer derfor kun risikoen til det halve.

Dersom det ikke foreligger en særlig tung slektshistorie (se kapittel 2.2) er det enighet om at adekvat oppfølging etter påvist klassisk LCIS er kontrollopplegg med årlig røntgen mammografi (15).

b) Ved pleomorf LCIS viser cellene uttalt kjerneatypi, og tilstanden er til forveksling lik høygradig DCIS morfologisk. E-cadherin er imidlertid negativ. Fordi erkjennelsen av tilstanden er relativt ny, vet vi ikke sikkert den assosierte risiko for invasiv brystkreft. Man regner imidlertid med at risikoen er høyere enn for klassisk LCIS og sannsynligvis like stor som for DCIS. Behandlingen bør derfor tilpasses dette (se 5.4-5.6).

c) Florid LCIS med comedonekrose har lavgradige kjerner, men danner tettliggende, men utvidede kjertelendestykker, ofte med sentral nekrose og kalk. Det er ikke uvanlig at denne tilstanden detekteres ved mammografi. Morfologisk ligner den lavgradig DCIS. Anbefales behandlet som DCIS (se 5.4-5.6). *(Ad behandling: det henvises også til WHO klassifikasjon der utgangspunktet er behandling av b og c som for DCIS (f. eks. render 2 mm), men at det utvises en forsiktighet i utveielse ved mer aggressiv terapi, f.eks ablatio (51).*

4.5.3 Duktalt carcinoma in situ (DCIS)

DCIS, også betegnet intraduktalt karsinom, må ikke forveksles med invasivt karsinom av duktal type. Ved DCIS er mellegangen fylt med carcinomceller og det er ikke infiltrasjon gjennom basalmembranen som omgir gangen. Cellene er oftest immunhistokjemisk positive for E-cadherin.

Forekomst:

Tidligere var DCIS en sjelden tilstand og utgjorde kun mellom 1,4 og 5,3 % av alle nydiagnostiserte brystkrefttilfeller. Etter hvert som mammografi er blitt mer utbredt, påvises mistanke om slike forandringer hyppigere (mellom 5-10 %). I områder med etablert mammografiscreening utgjør DCIS 25-30 % av de nye brystkrefttilfeller i første screeningrunde. I senere screening-runder vil andelen være 10-20 %.

Fare for residiv:

Hovedproblemet med DCIS er at risikoen for lokalt residiv i brystet etter reseksjon alene er betydelig større enn ved andre premaligne lesjoner i brystkjertelvevet. Risiko for residiv avhenger av flere faktorer, og er større for:

- Palpable enn for ikke-palpable DCIS svulster (55)
- DCIS grad 3 enn for DCIS grad 1 og 2 (55;56)
- Diffust utbredt enn for mikrofokale
- Hos yngre kvinner (57)

Størrelse:

Det er vist at residivfaren øker med størrelse, men det kan være vanskelig å få gode data på størrelse og residivfrekvens, på grunn av vanskelig målbarhet av lesjonen, ofte flere etterfølgende inngrep og heterogenitet i klassifikasjon og behandling (58-62).

Reseksjonskanter:

De fleste residiv kommer lokalt i nær tilslutning til det primære arret. Det er i litteraturen bred enighet om at frie reseksjonskanter er viktig for å hindre residiv, men antall mm på reseksjonsmarginene diskuteres (56;60;62). NBCG har valgt å anbefale minst 2 mm mikroskopisk avstand fra DCIS til nærmeste reseksjonskant mot omgivende mammavev (63-68) for å ta høyde for histopatologisk usikkerhet i vurderingen av frie reseksjonskanter. Så kort avstand i definisjonen av fri reseksjonsrand forutsetter nøye histologisk undersøkelse.

4.6 Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft

Når brystkreftdiagnosen er verifisert, er det viktig å identifisere pasienter som har en primært inoperabel sykdom (se egen tabell for TNM-systemet og Stadielinndeling). I dette begrepet legges lokalavansert brystkreft hvor neoadjuvant behandling er aktuelt. Skillet mellom operabel og inoperabel brystkreft har betydning for de undersøkelser som er aktuelle før behandlingsstart, og for de behandlingsvalg som må overveies.

Operabel brystkreftsykdom betegnes som klinisk T1-2N0-1M0

Primært inoperabel brystkreftsykdom betegnes som klinisk T3-4N0-3M0-1 eller T1-2N2-3M0-1

4.6.1 Utredning av operabel brystkreftsykdom

Det er ikke oppfattet at blodprøver og rtg thorax er nødvendig som screeningundersøkelser for metastaser dersom pasienten ikke tilhører en høyrisikogruppe. Grunnlag for disse undersøkelser vil i så fall være interne vurderinger av behov på et generelt medisinsk grunnlag.

Hvis ikke kvinnen har anamnestiske opplysninger, symptomer eller funn som skulle gi mistanke om fjernmetastaser, vil den *preoperative* utredning begrense seg til:

- Mammografi/UL

Postoperativ utredning av høyrisikogrupper ved operabel brystkreft.

Det er grunnlag for å gjennomføre metastaseutredning (se under 4.8.) av høyrisikogrupper før oppstart av adjuvant systemisk behandling, hvis dette ikke nevneverdig forsinker tidspunkt for behandlingsstart. Følgende grupper oppfattes til å spesielt tilhøre høyrisikogruppen:

- Lymfeknutepositive HER2 positive pasienter
- Lymfeknutepositive trippel negative pasienter

4.6.2 Utredning av inoperabel brystkreftsykdom

Hos kvinner med lokalavansert stadium eller metastaser vil det være aktuelt med en mer omfattende utredning før man tar stilling til behandlingsalternativer. Det er viktig at man diskuterer hvert enkelt tilfelle med onkolog før behandlingstiltak iverksettes, slik at rasjonell utredning og adekvat behandling i størst mulig grad tilbys.

Som basisutredning vil følgende være aktuelt:

- Blodprøver (preoperative rutineprøver inkludert ALP, gamma -GT og s-Ca++)
- CT Thorax/Abdomen/bekken
- Eventuelt ultralyd eller CT lever (hvis behov)
- Skjelettscintigrafi (evt supplert med rtg) eller MR columna/bekken
- Mammografi (også for eventuell responsevaluering av systemisk behandling), UL (inkludert axiller) og eventuelt MR
- Andre undersøkelser på individuelle indikasjoner

Annen utredning:

- MUGA eller EKG for børres av pasienter som skal ha høydose FEC (HER2-positive og lokalavanserte). Dette for å best mulig avdekke cardial status og tolerabilitet av FEC100.

4.6.3 Patologidiagnostikk av brystsykdom for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft

70- 80 % av brystkjertelens invasive karsinomer er histologisk av infiltrerende duktal type (WHO 2012: invasive carcinoma of no special type). 10-20 % er av infiltrerende lobulær type, mens ulike andre typer utgjør resten. Noen av disse har bedre prognose enn gjennomsnittet, f.eks. tubulær karsinom, mucinøst karsinom og adenoid cystisk karsinom. Andre typer (uten spesielt god prognose) er mikropapillært, sekretorisk og apokrint karsinom. Pagets sykdom regnes som alltid å være forbundet med et underliggende duktalt karsinom, enten duktalt karsinom in situ (DCIS).

Invasiv brystkreft kan spres både lymfogen og hematogen. Det er gode holdepunkter for at tidlig diagnostikk og behandling reduserer risikoen for spredning begge veier. Den kirurgiske behandlingen er i prinsippet lik for alle invasive karsinomer (kfr Kirurgi). De viktigste etablerte prognostiske faktorer er tumorstørrelse, histologisk grad, og tilstedeværelse og omfang av axillære lymfeknutemetastaser. Disse faktorer, sammen med hormonreseptorstatus, HER2 status og proliferativ aktivitet i tumor, danner i dag det viktigste grunnlaget for om pasienten skal tilbys adjuvant behandling.

Patologgruppen i NBCG har distribuert veldefinerte kriterier for histologisk gradering av mamma-karsinomer til alle landets patologilaboratorier. Alle invasive karsinomer skal graderes etter de samme kriteriene. DCIS graderes

etter Van Nuys graderingen. I tillegg skal det utføres Her- 2 undersøkelse (ved hjelp av immunhistokjemi og/eller FISH/CISH/SISH) og immunhistokjemisk bestemmelse av Ki67 (som kvantiteres etter definerte retningslinjer). IHC kit'ene er standardisert til histologisk materiale, men kan også brukes på innstøpt celleblokk fra cytologisk materiale.

Pasienter med lymfeknute-positiv sykdom (>0.2 mm) defineres som en høyrisikogruppe for senere utvikling av systemresidiv, selv om risikoen påvirkes av antall affiserte lymfeknuter og primærtumors biologi. Dette tilsier bruk av adjuvant behandling etter angitte retningslinjer. Pasienter uten lymfeknutemetastaser, men med enten 1) tumordiameter > 2 cm, 2) tumordiameter > 1 cm og samtidig histologisk grad II eller III (for kvinner <35 år med grad 3 >0.1 cm), eller 3) hormonreseptorekspresjon <10 %, HER2 positivitet eller Ki67 $\geq 30\%$ tilnærmet uavhengig av tumorstørrelse, har tilstrekkelig høy residivhyppighet til at disse pasientene bør få adjuvant kjemo- og/eller hormonterapi (kfr kapittel 6 adjuvant systemisk behandling). Avhengig av tumorstørrelsen og histologisk grad varierer risikoen for systemresidiv i denne gruppen fra 7-8 % til tilsvarende som for lymfeknute positive. For pasienter som innenholdt pT_{pN} status og histologisk gradering faller utenfor kriteriene for å få adjuvant behandling, vil HER2 positiv status, hormonsreseptor negativ status (eller <10 %) og/eller høyere proliferasjonsgrad (vurdert ved Ki67 >15 %) gi grunnlag for adjuvant behandling. Analyse av HER2, hormonreseptor og proliferasjonsgrad har også betydning for det behandlingsopplegg som anbefales ved indikasjon for adjuvant behandling. Ved brystbevarende behandling vil en vurdering av risikoen for lokale residiv ut fra histologiske forandringer i primærtumor og tumors omgivelser være viktig. Utbredt DCIS i og spesielt utenfor det infiltrerende karsinomet, alder under 35 år og tumor i reseksjonsflaten synes å øke risikoen for lokalt residiv i brystet. Tumorstørrelse alene synes å være av mindre betydning.

Vurdering av hormonreseptorer:

Bestemmelse av østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PR) (hormonreseptor) skal gjøres på alle invasive karcinomer, både på primærtumor og eventuelt senere residiv/ metastaser. *Hormonreseptoranalyse* utføres nå immunhistokjemisk og gir viktig informasjon med tanke på behandlingsvalg, både i den adjuvante situasjonen og hvis pasienten senere får residiv. Immunhistokjemisk undersøkelse for å påvise østrogen- og progesteronreseptor i tumorkjernene kan gjøres på både cytologisk og histologisk materiale. Overensstemmelsen mellom reseptorstatus undersøkt på cytologisk og histologisk materiale er høy.

Kjernefargning regnes som reell positivitet, mens cytoplasmafargning oppfattes som uspesifikk. For ER regnes 1 % som cut-off verdi for positivitet. Det angis i tillegg om andel positive kjerner er over 10 %, eventuelt over 50%. For PR regnes 10 % som terskelverdi for positivitet, og det angis gjerne om verdien er over 50 %. Fargningens intensitet inngår ikke i vurderingen etter dagens retningslinjer.

Vurdering av HER2 status:

Undersøkelse av HER2 status utføres på primære (invasive) mamma-karsinomer og i tillegg på metastatiske lesjoner etter rekvisisjon fra kliniker. Patologigruppen tilknyttet NBCG utarbeidet detaljerte nasjonale retningslinjer for undersøkelse av HER2 status i 2001.

I tråd med dominerende internasjonal praksis anvender nesten alle nasjonale miljøer en todelt algoritme: først undersøkelse ved immunhistokjemi (IHC), deretter in situ hybridisering (ISH). ISH kan som alternativ også anvendes primært.

Immunhistokjemi:

Det anbefales å benytte en standardisert metode (kit), og en anmodes om å delta i eksternt kvalitetssikringsprogram i tillegg til at interne kontroller inkluderes. Ved IHC 0 eller 1+ regnes prøven som negativ. Ved 2+ regnes prøven som usikker, og det gjøres ISH. Ved 3+ regnes prøven som positiv, og dette kan utløse behandling direkte. Eventuelt kan også 3+ verifiseres ved ISH.

Kommentar: Terskel for kategorien 3+ ved IHC var primært at kraftig komplett membran-fargning skulle foreligge i >10 % av tumorcellene. I de tidligere retningslinjene fra ASCO/CAP i 2007 ble denne terskelen hevet til 30 %.

I tråd med hva det er internasjonal enighet om i dag, anbefaler Patologigruppen i NBCG at en forholder seg til 10 % som cut off (som var det primære kriteriet) og som de opprinnelige studier som danner grunnlag for behandling av denne subgruppen, er basert på studier). Ved grenseverdier (10-30%) anbefales utført ISH i tillegg som sikring.

In situ hybridisering:

Det anbefales å benytte en standardisert metode (kit), og det anmodes om at en deltar i eksterne kvalitetssikringsprogram. Probe for både HER2 og Kromosom 17 (K17) anvendes, og mange benytter nå dobbelfargning der begge prober fremstilles på samme snitt. Ulike metoder kan anvendes (FISH, CISH, SISH).

Kommentar: Opprinnelig ble det foreslått en grenseverdi for ratio mellom HER2 og K17 proben på 2.0 (amplifisering ved >2.0). Denne ble hevet til 2.2 av ASCO/CAP i 2007. Den observerte verdi (etter telling av for eksempel 25 eller 50 celler) rapporteres eksakt til kliniker, som da kan vurdere resultatet videre i forhold til behandling.

I tråd med hva det er internasjonal enighet om i dag, anbefaler Patologigruppen i NBCG at en primært forholder seg til 2.0 ratio HER2/K17 (som var den grenseverdi som de opprinnelige terapi-studier var basert på), og at en rapporterer den observerte verdi i remissen. I grensetilfeller, både for IHC og ISH, bør en være ekstra oppmerksom i forhold til optimal kvalitet, og usikre fargninger bør repeteres, eventuelt med begge teknikker. Dersom operasjons-preparater må anvendes, er det mulig at ISH er en noe mer pålitelig teknikk

som er mindre følsom for suboptimal fiksering.

Vurdering av tumorcelleproliferasjon (Ki67):

Proliferasjonsgrad (Ki67) skal etter retningslinjene vurderes for de fleste invasive karsinomer, og den praktiske rutinen er nå at de undersøkes for alle. Det gjøres ved immunhistokjemisk analyse av Ki67 ekspresjon i tumor, etter nærmere angitte kriterier fra NBCGs patologigruppe.

Metode: 1. Undersøkelsen utføres på operasjonspreparat, der dette foreligger, og det velges en blokk der tumors mest cellerike del foreligger, der tumors mest høygradige del foreligger dersom tumor er heterogen, og der tumors periferi er med. 2. Ki-67 farges etter den kvalitetssikrede metode som laboratoriet har etablert. 3. Det området som har den mest aktive (høyeste) proliferasjon i tumorceller ("hot spot") ringes inn. 4. Innenfor det avmerkede området vurderes 500 tumorcellekjerner. Tellingen utføres på x400 forstørrelse ved hjelp av et raster (rutenett). 5. Resultatet angis som andel kjerner som er positive for Ki-67 (%).

Kommentarer: "Hot spot" metode velges da dette er i overensstemmelse med hvordan mitoser telles ved vanlig gradering av mammacarcinomer. Disse skal telles i de mest aktive områder og fortrinnsvis perifert i tumor.

Det er kjent at Ki-67 fargning kan kunne variere etter antistoff og laboratoriemetoder for øvrig. Det finnes foreløpig ikke internasjonale retningslinjer for dette, og gruppen foreslår at det enkelte laboratorium benytter det antistoff (for eksempel MIB-1) og den metode som er innarbeidet, forutsatt at laboratoriet deltar i en ekstern kvalitetsstyring av Ki-67 (for eksempel NordiQC).

Ansvarlig patolog vurderer om Ki-67 fargningen er teknisk tilfredsstillende, og hva som er det mest aktive området hvor kvantitering skal gjøres. Dette området ringes inn med tusj.

Tellingen gjøres av patolog eller bioingeniør i samarbeid med patolog. Det benyttes et raster (rutenett) for å gjøre tellingen systematisk, og x400 anbefales. Alternativt kan benyttes x630 eller x1000. For eksempel kan alle kjerner som faller på kryssende linjer i rutenettet telles.

Det kan i enkelte svulster foreligge mange celler som ikke er tumorceller, for eksempel lymfocytter, fibroblaster og endotelceller. Det må da sikres at de kjerner som telles representerer tumorkjerner.

En skjønnsmessig vurdering av proliferasjon, for eksempel over eller under en gitt verdi, er etter gruppens oppfatning ikke tilstrekkelig for å vurdere en så viktig parameter.

Utviklingen fremover vil kunne resultere i at Ki-67 alternativt kan analyseres ved hjelp av billedanalyse, men utstyr og standardisering foreligger ikke i de fleste avdelinger, og der er ikke retningslinjer på dette punkt.

Resultatet, etter telling av 500 kjerner, oppgis i besvarelsen som % positive kjerner.

Det har vært og er mye diskusjon om hva som er riktig terskelverdi for innslag av tilleggsbehandling, og dette må sees i forhold til hvilken preparattype som vurderes og hvilken tellemetode som anvendes. Det er i NBCG enighet om valg av operasjonspreparat og hot-spot basert telling. Dette er også i overenstemmelse med hvordan proliferasjon vurderes i forbindelse med histologisk gradering (som telling av mitoser).

I juli 2012 ble det fra patologigruppen sendt ut justerte retningslinjer der det ble anbefalt å rapportere *både hot-spot tall og gjennomsnittstall* (gjennomsnitt mellom hot-spot og cold-spot) for Ki67. Terskelverdien for behandling var da 15 %. Denne er nå generelt hevet til 30 %. Patologigruppen anbefaler at en likevel inntil videre rapporterer både hot-spot og gjennomsnitt for å samle erfaringer med Ki67-tallene i Norge.

Anbefalinger

Den patologisk-anatomiske undersøkelsen bør inneholde informasjon om:

- Tumors lokalisasjon (eventuelt multifokalitet)
- Tumors største mål (i millimeter) eventuelt tumorområdets utbredelse ved diffus vekst (typisk lobulære karsinomer). Det bør angis om det foreligger et eller flere tumorfoci
- Histologisk type
- Histologisk gradering
- Utbredelse, lokalisasjon og grad av DCIS, også som komponent i et invasivt karsinom
- Tumors relasjon til reseksjonskanter (angitt i mm), eventuelt til hud og til brystvegg
- Antall lymfeknuter med metastaser og totalt antall undersøkte lymfeknuter
- Størrelse på den største påviste lymfeknutemetastase
- Perinodal tumorinfiltrasjon inkludert beskrivelse av om den er makroskopisk eller kun mikroskopisk og beskrivelse av eventuell øyer av tumorceller i fettvev
- Hormonreseptoranalyse basert på immunhistokjemi eller - cytologi
- HER2 status
- Ki67 status

4.7 Stadieinndeling

Stadieinndelingen ved brystkreft i Norge har tidligere ikke vært helt i tråd med den stadieinndeling som har vært benyttet internasjonalt. Man har bygget på Kreftregisterets stadieinndeling. Blant annet har lymfeknute negative pasienter med T2 tumorstørrelse vært klassifisert som stadium I, i motsetning til internasjonalt hvor de har vært klassifisert som stadium II. Denne diskrepansen er uhensiktsmessig. Derfor har NBCG nå lagt opp til å endre stadieinndelingen til å være lik internasjonal praksis (UICC).

I henhold til siste TNM klassifikasjon vil pasienter med supraclaviculære lymfeknutemetastaser klassifiseres som N3 og ikke M1 (69;70). Dette betyr at disse pasientene vil klassifiseres som stadium III i fremtiden. I oversikten nedenfor er stadieinndelingen kategorisert i forhold til om brystkreftsykdommen anses som primært operabel eller inoperabel.

Tabell 3. Stadieinndeling primært operabel brystkreftsykdom

<i>Primært operabel brystkreftsykdom</i>	
Stadium I	kliniskT1N0M0
Stadium II	kliniskT0-2N1M0
	kliniskT2N0M0

Tabell 4. Stadieinndeling primært inoperabel brystkreftsykdom

<i>Primært inoperabel brystkreftsykdom</i>	
Stadium II	kliniskT3N0M0
Stadium III	kliniskT0-2N2M0
	kliniskT3N1-2M0
	kliniskT4N0-2M0
	kliniskT0-4N3M0
Stadium IV	kliniskT1-4N0-3M1

4.8 TNM-klassifikasjon

(AJCC 2002 = UICC 2002)

Tabell 5. TNM klassifikasjon primærtumor

<i>Primærtumor* (T)</i>	
TX	Klassifikasjon ikke mulig pga manglede informasjon
T0	Ingen erkjent primærtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductalt carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobulært carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget's sykdom uten primærtumor. Pagets sykdom med primærtumor klassifiseres i henhold til størrelsen på primærtumor
T1	Tumor ≤ 2 cm i største diameter
T1mic	Tumor ≤ 0.1 cm i største diameter
T1a	Tumor $> 0.1 \leq 0.5$ cm i største diameter
T1b	Tumor $> 0.5 \leq 1.0$ cm i største diameter
T1c	Tumor $> 1.0 \leq 2.0$ cm i største diameter
T2	Tumor $> 2.0 \leq 5.0$ cm i største diameter
T3	Tumor > 5.0 i største diameter
T4	Tumor av hvilken som helst størrelse, men med direkte innvekst i hud eller brystvegg
T4a	Innvekst til brystvegg (ribben, intercostalmuskulatur, serratus anterior)
T4b	Med ødem, infiltrasjon eller ulcerasjon av huden på brystet inkludert peau d'orange eller satellitt hudtumores til samme bryst
T4c	Både T4a og T4b
T4d	Inflammatorisk carcinoma

Tabell 6. TNM klassifikasjon klinisk lymfeknutestatus

<i>Klinisk lymfeknutestatus (N)</i>	
NX	N-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglede informasjon
N0	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser
N1	Bevegelige ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser
N2	Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer, eller klinisk eller røntgenologisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mamma intern lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N2a	Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer
N2b	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mamma intern lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N3	Ipsilateral spredning til infraclaviculære lymfeknuter, eller spredning til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma intern lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser, eller ipsilateral spredning til supraclaviculære lymfeknuter med eller uten axillære, eller mamma intern lymfeknutemetastaser
N3a	Klinisk påvisbare ipsilaterale infraclaviculære lymfeknutemetastaser og axillære lymfeknutemetastaser
N3b	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma intern lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N3c	Klinisk påvisbare ipsilaterale supraclaviculære lymfeknutemetastaser

Tabell 7. TNM klassifikasjon histologisk lymfeknutestatus

<i>Histologisk lymfeknutestatus (pN)</i>	
pNX	N-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende informasjon
pN0	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, ikke utført immunhistokjemisk undersøkelse for påvisning av tumorcelleansamlinger ≤ 0.2 med mer
pN0(i-)	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ immunhistokjemisk analyse
pN0(i+)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv immunhistokjemisk analyse, men ingen tumorcelleansamlinger > 0.2 med mer
pN0(mol-)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ molekylær undersøkelse (rt-pcr)
pN0(mol+)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv molekylær undersøkelse (rt-pcr)
pN1(mi)	Mikrometastase $> 0.2 \leq 2.0$ mm i største diameter
pN1	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter og/eller mikroskopisk påvisbar spredning til mamma interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN1a	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter
pN1b	Mikroskopisk påvisbar spredning til mamma interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN1c	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter og mikroskopisk påvisbar spredning til mamma interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN2	Metastase til: - 4-9 axillære lymfeknuter, eller klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma interna lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastase(r)
pN2a	Metastase til 4-9 axillære lymfeknuter (største metastase > 2.0 mm)
pN2b	Metastase til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma interna lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastaser
pN3	Metastase til: - ≥ 10 axillære lymfeknuter, eller infraclaviculære lymfeknuter, eller - klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma interna lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller - 4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk påvisbar spredning til mamma interna lymfeknute(r) (ikke klinisk påvisbar), eller - ipsilaterale supraclaviculære lymfeknute(r)
pN3a	Metastase til: - ≥ 10 axillære lymfeknuter (største metastase > 2.0 mm) eller - infraclaviculære lymfeknute(r)
pN3b	Metastase til: - klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma interna lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller - metastase til ≥ 4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk påvisbar spredning til mamma interna lymfeknute(r) (ikke klinisk påvisbar)
pN3c	Metastase til ipsilaterale supraclaviculære lymfeknute(r)

Tabell 8. TNM klassifikasjon fjernspredning

<i>Fjernspredning (M)</i>	
MX	M-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende informasjon
M0	Ingen fjernspredning påvist
M1	Fjernspredning påvist

UTGÅTT

5 Kirurgisk behandling av lokalisert sykdom /Kurativ behandling

5.1 Innledning

Målsetting for kirurgisk behandling er å oppnå lokal kontroll for dermed å bedre overlevelsen. I dette ligger intensjonen om å unngå lokoregionale residiv, herunder også residiv etter brystbevarende behandling.

Kirurgiske behandlingsmuligheter av primærtumor er enten ablatio (mastektomi) eller brystbevarende kirurgi (BCT). Aksilleinngrep skjer i form av vaktpostlymfeknutebiopsi (sentinel node biopsi), med eller uten påfølgende aksilledisseksjon (AD, definert som fjerning av aksillære lymfeknuter i nivå 1 og 2), eller direkte aksilledisseksjon.

Hos pasienter med fjernspredning på diagnosetidspunktet eller hos pasienter med komorbiditet, kan man etter individuell vurdering velge mindre omfattende kirurgi, eventuelt i kombinasjon med systemisk behandling for å oppnå maksimal sykdomskontroll.

5.2 Kirurgisk taktikk og teknikk

Operative metoder som benyttes ved brystkreft:

- Diagnostisk biopsi
- Reseksjon med eller uten onkoplastisk korreksjon
- Ablatio mammae (mastektomi) med eller uten primær rekonstruksjon
- Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB)
- Aksilledisseksjon (AD)

5.2.1 Diagnostisk biopsi

Indisert der hvor man ikke har preoperativ diagnose ved hjelp av FNAC, sylindربیpsi eller vakumbiopsi.

Teknikk:

Palpabel tumor: Bør om mulig gjøres ved at tumor fjernes fullstendig. Vanligvis legges snitt rett over tumor når det er mistanke om malignitet, og kurvilineært snitt gir oftest det beste postoperative resultat, og kommer vanligvis ikke i konflikt med eventuelt senere ablatio-snitt, dersom dette skulle bli nødvendig. Snittføring periareolært kan være et godt alternativ for bedre kosmetisk resultat. *Merkebiopsi* er aktuelt ved ikke-palpable malignitetssuspekta mikroforkalkninger eller ikke-palpabel malignitetssuspekt lesjon hvor man ikke har stilt klar diagnose ved vakumbiopsi, sylindربیpsi eller FNAC. Merking gjøres preoperativt enten ultralyd- eller stereotaktisk veiledet. Preparatet må billedmessig verifiseres, kfr. utredningskapitlet.

5.2.2 Reseksjon som del av brystbevarende kirurgi (evidensnivå A)

Målsetning for brystbevarende kirurgi:

- Samme overlevelse som ved ablatio.
- God lokal kontroll ved å sikre lav risiko for ipsilateralt residiv (< 1 % per år).
- Kosmetisk resultat må forventes å bli like godt som ved ablatio fulgt av rekonstruksjon.

Kontraindikasjoner/ relative kontraindikasjoner mot brystbevarende kirurgi (71-84):

Absolutte:

- Tidligere strålebehandling mot bryst eller brystvegg
- Hos gravide der strålebehandling (etter eventuelt brystbevarende inngrep) ikke kan settes til etter avsluttet svangerskap
- To eller flere primære tumorer i forskjellige sektorer i brystet. Dersom det er to eller flere tumorer i samme kvadrant eller i samme sektor, kan brystbevarende operasjon gjennomføres.
- Diffuse suspekter mikroforkalkninger på mammografi
- Utbredt sykdom som ikke kan fjernes ved en lokal incisjon med et tilfredsstillende kosmetisk resultat
- Ikke frie reseksjonsrenner
- Der strålebehandling ikke kan gjennomføres (f.eks hjertesykdom eller thoraxmalformasjon)
- Primærtumor (invasiv) i stadium T3 (størrelse > 5 cm eller T4; disse skal til neoadjuvant behandling (se eget avsnitt))

Relative:

- Aktiv bindevevssykdom som affiserer hud (f.eks sklerodermi og lupus)
- Stor tumor i et lite bryst
- Svært store bryst; kan være problematisk å bestråle

Spesielle forhold for DCIS:

Det oppfattes ikke lenger å være grunnlag for å sette en øvre grense for utbredelse av DCIS for at BCT kan gjennomføres, så lenge det ligger til rette for radikal eksisjon med frie marginer og brystets størrelse tåler dette (85-87).

Flere studier har vist at unge kvinner behandlet med BCT, har økt risiko for ipsilateralt brystresidiv. Familiær og arvelig brystkreft forekommer oftere hos unge kvinner og vil derved kunne vanskeliggjøre vurdering av alder og behandling med tanke på prognose. Overlevelse for unge kvinner er lik uansett mastektomi eller BCT (88-90).

Teknikk:

Snittføring som ved biopsi, også her viktig å legge snittet slik at eventuelt senere ablatis snittføring vil omfatte dette. Vanligvis fjernes vevet mellom hud og pectoralismuskelen, ved hudnær tumor kan det være nødvendig å fjerne huden over tumor. Preparatet orienteres i enighet med patologen. Tusjmerking peroperativt av kirurg kan være en fordel.

Reseksjonen skal være fullstendig og inngrepet bør planlegges med tanke på å oppnå en tumorfri margin på minimum 5 mm til sidene.

Rereseksjon er ikke nødvendig dersom *det ikke er tumor i reseksjonskanten* ("tumor not on ink? ink not on tumor"). Det er således intet spesifikt krav om reseksjonsmarginer. Dersom det er tvil om reseksjonsgrensene er frie, må det gjøres reoperasjon i form av rereseksjon eller ablatis. Dersom det blir behov for flere rereseksjoner, bør man overveie ablatis, fordi det er holdepunkter for sammenheng mellom gjentatte reseksjoner og lokalt residiv i brystet (67).

5.2.3 Ablatis mastektomi

Indikasjon:

- Når brystbevarende kirurgi ikke er indisert ut fra de kriterier som er nevnt ovenfor
- Når pasienten ikke ønsker brystbevarende behandling
- Når strålebehandling ikke lar seg gjennomføre.

Teknikk:

Vanligvis brukes båtformet snittføring, og snittet bør legges slik at det etter lukking blir horisontalt og ikke på skråning i aksillen. Alt brystvev fjernes ned til pectoralisfascien. Eventuelle tidligere sårmermer må omfattes av inngrepet. Preparatet orienteres i enighet med patolog. Snittføringen kan modifiseres dersom tumor er beliggende slik at det blir nødvendig. Aksilleinngrep (SNB eller AD) kan vanligvis gjøre gjennom samme snitt. Dren er ikke nødvendig, men kan benyttes slik den enkelte avdeling finner det best. Ved bruk av dren bør dette dog ikke ligge for lenge pga infeksjonsfare.

Obs. hel bakre reseksjonsflate, dette er avgjørende for patologens vurdering. Ved muskelnær tumor bør det tas med noe av pectoralismuskulatur for å sikre radikalitet.

5.2.4 Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) (evidensnivå A)

Indikasjoner:

- Ved invasivt karsinom i stadium T1 og T2 uten påviste lymfeknutemetastaser.
- Ved DCIS van Nuys grad 3 histologisk *der det skal gjøres ablatis*. Det skal imidlertid ikke gjøres AD i denne situasjonen dersom man ikke påviser SN.
- Dersom det skal gjøres brystbevarende kirurgi ved diagnostisert DCIS er det ikke indisert med SNB. Skulle det likevel i endelig diagnose vise seg å foreligge invasivt karsinom, kan SNB gjøres i etterkant.

Teknikk:

De fleste anbefaler å benytte to metoder for påvisning av vaktpostlymfeknute: både radioaktivitet og blåfarve. Dette fordi deteksjonsraten er høyere ved bruk av to metoder, og det synes å være en direkte sammenheng mellom høy deteksjonsrate og lav frekvens av falsk negativ vaktpostlymfeknutebiopsi.

Radioaktiv isotop injiseres noen timer preoperativt (eventuelt dagen før inngrep). Blåfarve (f. eks. metylblått eller patentblått 2 ml uttynnet i 3 ml saltvann) injiseres umiddelbart preoperativt. Injeksjonsmetode varierer enten peritumoralt, eventuelt kombinert med subcutan injeksjon ved tumor, eller periareolær injeksjon.

Lymfoscintigrafi gjøres etter injeksjon av radioaktivt isotop, vanligvis 30 minutter etterpå, eventuelt dynamisk serie først, supplert med bilder etter 2 – 4 timer (flere undersøkelser) dersom det ikke er funn på første scintigram.

Undersøkelsen kan gjøres både samme dag og dagen før operasjonen.

Ved inngrepet fjernes blå og/eller radioaktive lymfeknuter, som sendes til histopatologisk undersøkelse, som kan inkludere frysesnittundersøkelse.

Vaktpostlymfeknuter skal ha aktivitet over 5 ganger, helst > 10 ganger bakgrunnsaktivitet (64-66;68;91-93).

Aksilledisseksjon etter SNB:

Det er ikke indikasjon for AD ved negativ SNB eller ≤ 0.2 mm metastasefokus uavhengig av om det gjøres ablativ eller BCT.

Det gjøres AD ved påviste metastaser med tumormål i metastasene > 0.2 mm.

Spesielle forhold ved BCT:

Det er ikke indikasjon for AD ved ≤ 2 mm metastasefokus. Det er indikasjon for AD ved metastasefokus > 2 mm, men dette kan utelates ved 1 eller 2 positive SN dersom alle følgende kriterier er oppfylt (91-92).

- Postmenopausale pasienter
- ER+ tumor
- Planlagt systemisk adjuvant behandling
- T1/T2 tumor
- Klinisk negativ axille
- Planlagt BCT med ekstern helbrystbeståling
- Ingen perinodal vekst
- Ikke preoperativ kjemoterapi

Pasienter som har makroskopisk tumorinfiltrasjon i SN vil uansett motta strålebehandling mot regionale lymfeknutestasjoner (aksille, periclaviculært område) i tillegg til brystet. De gjeldende kriterier for strålebehandling av pN+ status benyttes for å vurdere behandlingen av disse pasientene. Dette betyr at aksillenivå 1-2 også inkluderes i strålefeltet som følge av at < 10 aksillære lymfeknuter er fjernet.

Spesielle forhold for lokalavansert brystkreft:

De fleste studier viser at lokalavanserte pasienter som har klinisk N0 status i axillen (inkludert UL undersøkelse) før oppstart av preoperativ systemisk behandling kan gjennomføre SN diagnostikk etter preoperativ kjemoterapi med

tilfredsstillende deteksjonsrate og falsk negativ rate (94-96). Ved klinisk N0 primært anbefales derfor SN diagnostikk etter neoadjuvant behandling, dersom forholdene for øvrig ligger til rette for dette. Ved SN negativitet er det ikke nødvendig å gjennomføre axilledisseksjon. Ved SN positivitet (> 2 mm) er det indikasjon for axilledisseksjon. Ved klinisk N1-3 før neoadjuvant behandling er det fortsatt indikasjon for axilledisseksjon uten SNB, uavhengig av tumorrespons. Uavhengig av N status og axilleinngrep vil lokoregional strålebehandling gjennomføres i tråd med gjeldende anbefaling for T3/4 tumores. Dette sikrer at axillen blir behandlet adekvat, selv om det skulle foreligge falsk SN negativitet (97).

Dersom fryseselement er negativt, men senere undersøkelse viser metastase, skal det gjøres AD i senere seanse i henhold til retningslinjene beskrevet ovenfor. Det kan også gjøres imprint som hurtigundersøkelse.

Immunhistokjemisk undersøkelse av SN er ikke indisert (98), men ved enkelte sentra gjøres det immunhistokjemi på fryseselement, spesielt med tanke på metastaser fra lobulært carcinom.

Ved opptak parasternalt på scintigram, bør det gjøres aksilleeksplorasjon først. Det er fra litteraturen usikkert om det er indisert å ta ut eventuell vaktpostlymfeknute parasternalt, den vesentligste gevinsten vil være i de meget få tilfeller hvor dette funnet vil føre til annen og mer adjuvant behandling, dersom vaktpostlymfeknuten i aksillen er negativ. Det er ingen holdepunkter for at fjerning av lymfeknute parasternalt påvirker residivfrekvensen.

Krav til deteksjonsrate

Bør være > 85 % fordi man må oppnå denne deteksjonsraten for å få falsk negativ SNB < 5 %.

Krav til erfaring hos operatøren

Det synes å være en sammenheng mellom erfaring hos operatøren og frekvensen av falsk negativ SNB, og det anbefales 20-30 utførte inngrep sammen med erfaren operatør eller med påfølgende aksilleeksplorasjon før man selvstendig benytter SNB.

5.2.5 Aksilledisseksjon (AD)

Indikasjon

- Som ledd i primærbehandlingen ved påviste lymfeknutemetastaser (preoperativt/peroperativt eller postoperativt) i henhold til retningslinjer beskrevet ovenfor.
- Dersom ikke vaktpostlymfeknute finnes ved operasjon for invasiv cancer.

Teknikk

Snitt enten som eget tverrsnitt i nedre del av aksille eller ved ablatio gjennom samme snitt. Alt aksillefett som inkluderer lymfeknuter i nivå 1 og 2 fjernes. Dvs. opp til v. axillaris, medialt ved mediale kant av m. pectoralis minor, bakre begrensning n. thoracodorsalis/m. latissimus dorsi. Nervus thoracodorsalis og n. thoracicus longus må identifiseres og respekteres. Costobrachiale nerver må identifiseres, bør om mulig bevares og beskrives i operasjonsbeskrivelsen. Ved brystbevarende kirurgi er det spesielt viktig å eksplorere godt i nedre, fremre del

av aksillen slik at man ikke overser lymfeknuter der. Ublodig teknikk slik at man har god oversikt over strukturene peroperativt. Vær forsiktig med diatermi bruk nær nervene.

Aksillepreparatet bør innholde minst 10 lymfeknuter. Dren postoperativt etter avdelingens rutiner, kan fjernes etter et døgn eller beholdes inntil det siste døgn er kommet < 50-70 ml, men ikke mer enn 5 døgn.

Intramammær lymfeknutemetastase:

Nye oversikter konkluderer med at det ikke er nødvendig med AD ut over hva det for øvrig er indikasjon for (på bakgrunn av SN og sykdomssituasjon for øvrig) (99).

5.3 Operasjonspreparater

Alle operasjonspreparat orienteres og merkes etter retningslinjer/overenskomst med aktuell avd. for patologi, slik at orienteringen blir entydig.

Dersom det ikke er utført reseptoranalyse og HER2 analyse preoperativt, må det gjøre på operasjonspreparat. I tillegg skal Ki67 analyse utføres.

5.4 Oversikt over behandlings- og kontrollforslag ved premaligne tilstander

Lesjon	Kirurgi	Reseksjons kant	Stråle- behandling	Mammo- grafi ktr	Klinisk kontroll [#]
Epitelproliferasjon uten atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Nei		
Epitelproliferasjon med atypi	Biopsi	Fri eller affisert	Nei	Årlig*	
LCIS	Biopsi el. ablatio bilateralt	Fri eller affisert	Nei	Årlig*	
Pleomorf LCIS el. florid LCIS med comedonekrose	Vid eksisjon**	Fri**	***	Årlig	Årlig
DCIS, unifocal, grad 1, ≤ 10 mm	Vid eksisjon	Fri**	Nei	Årlig	Årlig
DCIS, grad 1 (>10mm) eller grad 2-3 hvor området kan fjernes i en reseksjon	Vid eksisjon**	Fri**	Ja, etter vid eksisjon	Årlig	Årlig
DCIS, multisentrisk	Ablatio SNB****	Fri	Nei	Årlig	Årlig

[#]Klinisk kontroll kan foregå på sykehus (lege eller spesialsykepleier) eller hos fastlege

* Årlig kontroll til 50 år, deretter kan det kontrolleres videre i mammografiscreeningen med mammografi annethvert år. Hos pasienter med førstegradsslektning med brystkreft anbefales årlig mammografi til 60 år, deretter kan det kontrolleres videre i mammografiscreeningen med mammografi annethvert år.

** Hvis vid eksisjon er utført, anbefales minst 2 mm fri reseksjonskant (dokumentasjon foreligger for DCIS).

***Denne type lesjon er ikke hyppig forekommende og det mangler dokumentasjon i studier for betydningen av strålebehandling (100). Det oppfattes ikke å være generelt grunnlag for å strålebehandle.

****hvis SNB ikke kan gjennomføres, anbefales det å avstå fra aksilledisseksjon

5.5 Brystkreft hos eldre

Bør i prinsipp behandles på samme måte som ovenfor, men man må ta hensyn til andre sykdommer/ begrenset leveutsikter. SNB kan ha lavere deteksjonsrate hos eldre, men metoden synes sikker og anbefales også hos eldre.

5.6 Brystkreft hos menn

Bør i prinsipp behandles på samme måte som hos kvinner, brystbevarende behandling er dog ikke aktuelt.

5.7 Brystkreft hos gravide

Behandlingen må tilpasses graviditetslengde. Operasjon/ narkose er sjelden noe problem. Det er også mulig å gjøre vaktpostlymfeknutebiopsi, men blåfarge skal ikke benyttes. Nøye samarbeid mellom kirurg, onkolog, gynekolog og pediatr er nødvendig, samt at forldrene deltar i beslutningsprosessen. Adjuvant systemisk behandling i 2./3 trimester må diskuteres i hvert enkelt tilfelle. Forløsning før adjuvant behandling oppstartes kan også være aktuelt.

5.8 Lokalavansert brystkreft

Definert som:

- T3: primærtumor > 5cm i størrelse, klinisk, ultralykkesig eller mammografisk.
- T4: tumoraffeksjon av hud, papille eller brystvegg eller det foreligger inflammatorisk cancer.
- N2: sammenvokste lymfeknutemetastaser.

Dersom det ved diagnosetidspunkt foreligger lokalavansert brystkreft (stadium 3) skal ikke pasienten opereres primært. Det skal da gjøres staging med tanke på fjernmetastaser, og pasienten skal behandles med (primær) systemisk terapi, etter konsultasjon og henvisning til regionalt onkologisk senter, før lokalbehandling gjennomføres (kirurgi og strålebehandling).

5.9 Avansert (metastaserende) brystkreft

Brystkreft i stadium 4 behandles individuelt. Kirurgien her vil vanligvis være begrenset, men tilstrekkelig til å opprettholde lokal kontroll over sykdommen leveutsiktene tatt i betraktning.

5.10 Aksillemetastase(r) (fra mamma-cancer) uten påvist primærtumor i bryst

Brystet bør behandles som del av den lokoregionale behandling (strålebehandling, eventuelt kirurgi i tillegg) (101).

5.11 Kirurgisk behandling av DCIS

Behandles DCIS med mastektomi vil selv pasienter med utbredte og palpable tumores oppnå nær 100 % 10-års residivfri overlevelse. Dette skaper et klinisk dilemma, da pasienter som er behandlet med reseksjon etter strenge indikasjoner (5 mm utbredelse, ikke palpabel), vil få mellom 10 og 15 % residiv hvorav ca. halvparten vil være DCIS, resten infiltrerende karsinomer. Langtidsoppfulgte materialer viser imidlertid ikke øket kreftspesifikk dødelighet hos de som har fått gjort brystbevarende kirurgi i forhold til ablatis (102). Brystbevarende kirurgi kan derfor anvendes der en kan oppnå tilfredsstillende kosmetisk resultat med minst 2 mm histopatologisk fri kant, dersom kvinnene etter informasjon aksepterer den økte risiko for lokale residiv. Fri kant angis i hele mm. Reseksjon eller ablatis anbefales ved < 2 mm fri kant til sidene. Mot hud og mot brystvegg vil ikke disse grensene gjelde hvis det er utført reseksjon ut til hud og ned til og med spinnsium. Det anbefales alltid å etterstrebe minst 5 mm fri kant når det kirurgiske inngrep planlegges. Dersom det er utbredt mikrokalk tydende på diffus eller multisentrisk utbredelse av DCIS, er det vanskelig å få sikker radikal kirurgi og det bør derfor gjøres mastektomi. Flere foci av DCIS er vanlig og er disse beliggende innen et avgrenset område som kan innbefattes i samme reseksjon vil ikke det være kontraindikasjon mot brystbevarende behandling.

Lymfeknutemetastaser forekommer praktisk talt alltid ved DCIS, og aksilledisseksjon skal derfor ikke utføres (64;66). Dersom pasienten opereres med ablatis bør det gjøres vaktpostlymfeknutebopsi (SNB) (kfr 5.1.4) ved DCIS grad 3. Om en ikke finner vaktpostlymfeknuten, skal en avstå fra aksilledisseksjon fordi gevinstpotensialet er for lite i forhold til sannsynligheten for komplikasjoner som lymfødem, nevralgier og redusert skulderbevegelighet. Dersom det gjøres brystbevarende inngrep ved DCIS, kan man initialt avstå fra SNB, fordi dette er fullt mulig å gjøre i etterkant dersom histologisk undersøkelse likevel skulle vise invasivt karsinom (103).

Det henvises også til kapittel 5.4.

5.12 Kirurgisk behandling av LCIS

Slik som beskrevet under punkt 4.5.2, er det grunnlag for kirurgisk behandling av pleomorf LCIS og florid LCIS med comedonekrose. I slike tilfeller vil behandlingsopplegget samsvare med hva som er beskrevet for kirurgisk behandling av DCIS (se 5.4 og 5.11)

5.13 Risikoreduserende mastectomi

Kvinner med påvist *BRCA1* mutasjon må informeres om at risikoreduserende mastektomi med rekonstruksjon kan tilbys, og at det per i dag er den sikreste metoden for å minske risikoen for brystkreft. Risikoen reduseres med 90-98 % (104-111). Alternativet er årlig oppfølging med mammografi og MR-mammografi. Norske studier viser imidlertid noe redusert overlevelse av brystkreft hos kvinner med *BRCA1* mutasjon (112-114).

Kvinner med påvist *BRCA2* mutasjon eller kvinner fra familier med betydelig opphopning av brystkreft uten kjent mutasjon bør også opplyses om at risikoreduserende mastektomi er et tilbud. Brystkreft hos disse to gruppene har imidlertid like god prognose som ved sporadisk brystkreft.

Tidspunkt for risikoreduserende mastektomi bør diskuteres grundig med den enkelte kvinne, siden vi vet at risikoen øker fra 25 års alder (115). Hos de fleste vil det være naturlig å få inngrepet utført ved cirka 30 års alder.

Risikoreduserende bilateral mastektomi kan også diskuteres ved påvist lobulær karsinoma in situ (LCIS). Med de gode muligheter for kontroll som finnes i dag anses imidlertid dette sjelden som indisert.

Teknikker:

Ablatio simplex med eventuelt sekundær rekonstruksjon senere.

Dette er aktuelt (eventuelt bilateralt) hos kvinner som ikke ønsker eller hvor det er kontraindisert med primær rekonstruksjon.

Ablatio simplex med primær rekonstruksjon, eventuelt bilateralt.

Det utføres vanligvis hudbevarende mastektomi, og inngrepet kan gjøres enten ved at papille/areolakomplekset spares eller det kan reseseres.

5.14 Rekonstruksjoner

Rekonstruksjon etter fjerning av hele brystet innebærer at man ønsker å gjenskape brystets volum og form med en protese, eget vev eller kombinasjoner av disse. For å oppnå symmetri kan det være behov for også å korrigere det andre brystet. Inngrepene kan gjøres samtidig med selve brystkreftoperasjonen (primært) eller ved en senere anledning (sekundært). Rekonstruktiv kirurgi krever erfaring og spesiell opplæring. Det er en stadig utvikling av operative teknikker og proteser. Onkoplastikk og annen rekonstruktiv kirurgi forutsetter et nært samarbeid mellom bryst- og plastikkirurger. Alle pasienter som skal gjennom slik kirurgi bør diskuteres i et tverrfaglig team hvor også radiolog, patolog og onkolog er med.

5.14.1 Vurdering av rekonstruksjonsmetoder

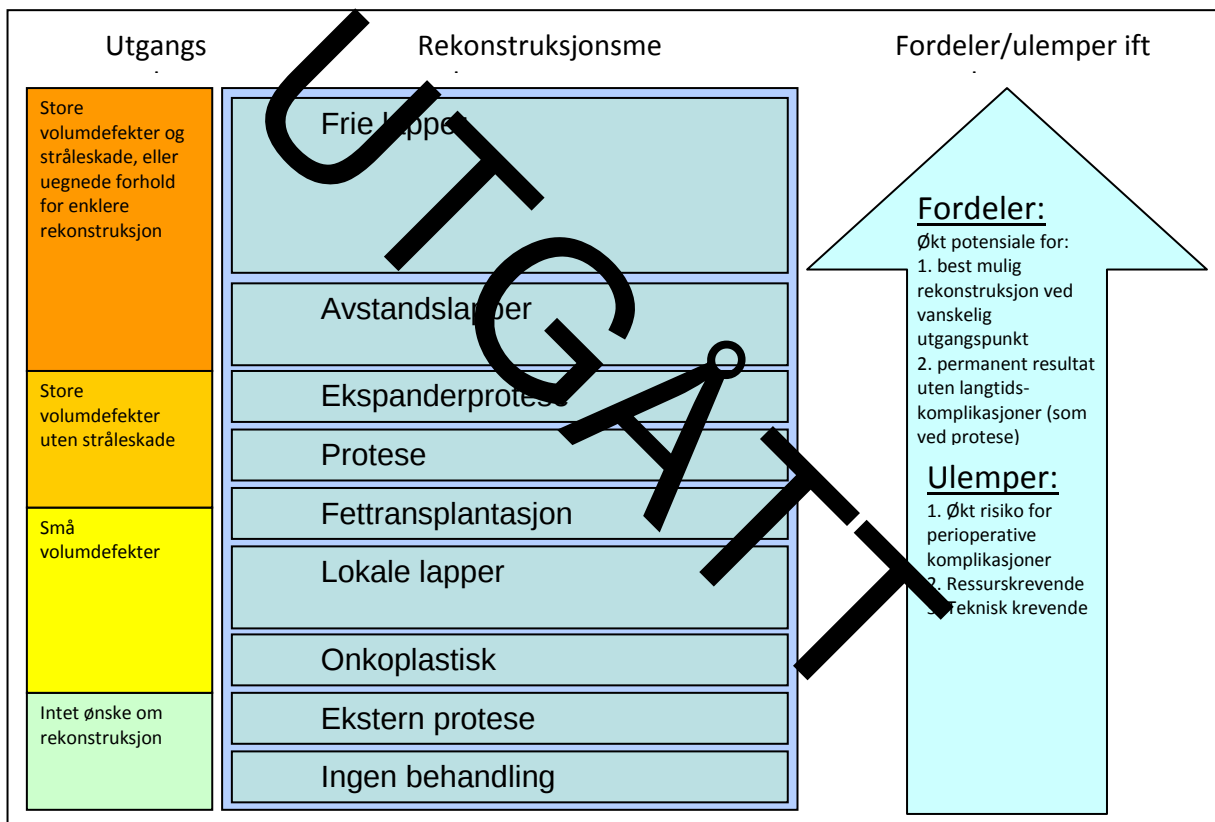
Målsetningen med brystrekonstruksjon er å oppnå en best mulig rekonstruksjon med minst mulig kirurgisk risiko for pasienten. I forhold til denne vurderingen er

det flere faktorer som har betydning;

1. Hva er utgangspunktet til pasienten etter kreftbehandlingen?
 - Hvor stor er hud- og volumdefekten etter kreftoperasjonen?
 - Er det gjennomført strålebehandling som gjør enkelte rekonstruksjonsteknikker mindre velegnet?
2. Hvilken helsetilstand har pasienten?
 - Har pasienten tilleggssykdom som gjør at avanserte rekonstruksjoner er mer risikofylte?
3. Hvilken motivasjon og forventninger har pasienten til rekonstruksjonen?

I forhold til disse faktorene må kirurgen vurdere hvilken rekonstruksjonsmetode som er mest velegnet for pasienten. Operasjonsteknikkene kan grovt rangeres i forhold til hvilke fordeler og ulemper som er tilknyttet prosedyrene (fig. 1).

Figur 1:



5.14.2 Indikasjon; hvilke kvinner bør få et slikt tilbud?

Indikasjoner for protese/onkoplastisk inngrep:

- Mastektomi eller asymmetri etter tidligere brystbevarende inngrep på mer enn 20 % eller 200ml.
 - Kontraindikasjoner: røyking, stor narkoserisiko. Ved primær rekonstruksjon: inflammatorisk brystkreft, lokalavansert brystkreft med hudinnvekst.

- Relative kontraindikasjoner: Annen komorbiditet (for eksempel diabetes), urealistiske forventninger, BMI>30 (ikke ved onkoplastisk kirurgi), høy alder (svært få eldre kvinner ønsker slik behandling).

Indikasjoner for sekundær rekonstruksjon med autologt vev (DIEP):

- Tidligere mastektomi og strålebehandling eller andre forhold på brystveggen som gjør at annen rekonstruksjon er uegnet.
- Tidligere mislykkede proteserekonstruksjoner.
- Ung alder <35 år, vurderes individuelt.
- Kontraindikasjoner og relative kontraindikasjoner som for implantat (se over).

Primær rekonstruksjon med protese skal tilbys alle kvinner hvor mastektomi planlegges og hvor kontraindikasjoner ikke foreligger (se over) (116;117). Planlagt strålebehandling etter mastektomi er ikke kontraindikasjon for primær rekonstruksjon, heller ikke lokalavansert brystkreft ved mastektomi etter preoperativ kjemoterapi dersom det ikke foreligger inflammatorisk brystkreft eller innvekst i hud (118). Areolakomplekset kan bevares dersom det er mer enn 2 cm fra areola til tumor eller in situ forandringene, og hvis ønskelig ved profylaktisk mastektomi.

Kvinner som er bærere av BRCA1 eller 2 skal ha tilbud om bilateral profylaktisk mastektomi og primær rekonstruksjon med proteser.

Alle pasienter som opereres med brystbevarende operasjon og hvor så mye av brystet fjernes at man kan forvente et dårlig kosmetisk resultat, bør vurderes for onkoplastisk korreksjon primært.

Det er ikke generell indikasjon for profylaktisk fjerning med rekonstruksjon av kontralateralt bryst ved diagnose brystkreft (116).

5.14.3 Pasientinformasjon

Pasienter skal få god muntlig og skriftlig informasjon om de ulike rekonstruksjonsmetoder og en vurdering av hvilke(n) metode(r) som kan være aktuell for den enkelte. Informasjonen må være grundig i forhold til at det ved primær rekonstruksjon er nødvendig med flere inngrep og polikliniske kontroller/behandlinger.

Det er en fordel om det finnes en kontaktsykepleier som kan ivareta praktisk oppfølging og spørsmål for pasientene i forbindelse med rekonstruksjonen da forløpet kan være langt.

5.14.4 Komplikasjoner

Det er viktig at pasienter preoperativt er godt informert om fare for komplikasjoner. Smerte er vanlig uansett operasjonsmetode. Sårinfeksjon og hematom som krever evakuering forekommer hos < 2 %, nekrose av deler eller hele hudlapper forekommer hyppigst i forbindelse med lapp-plastikker (1-5

%), men kan også forekomme i forbindelse med subcutan mastectomi og proteserekonstruksjon.

Cirka 10-15 % av pasienter som har brystprotese vil få kapseldannelse i varierende grad. Ved strålebehandling øker risiko for dette betraktelig (120). Proteseskift kan bli nødvendig i noen av disse tilfellene. Proteseruptur forekommer sjelden.

5.14.5 Fett-transplantasjon

Dette er en metode hvor eget fettvev injiseres for å fylle vevsdefekter evt. lage et helt nytt bryst. Det har vært stilt spørsmål om metoden innebærer økt risiko for brystkreftresidiv og om den gir problem med hensyn til radiologisk diagnostikk. Det foreligger ingen randomiserte, kontrollerte studier hos brystkrefteropererte pasienter (121-123). I påvente av resultat fra pågående internasjonale studier, anbefales det at metoden kun benyttes dersom pasientene nøye informeres (også skriftlig) og følges opp slik at det er mulig å rapportere effekter av behandlingen for kvalitetssikring (eller helst inkluderes i studie). Pasienter med påvist BRCA 1 eller 2 mutasjoner eller høy familiær opphopning av brystkreft, bør inntil videre frarådes bruk av fettransplantasjon. Pasienter som får gjort fettransplantasjon må ha et radiologisk utgangspunkt før operasjon og etter 12 måneder.

5.14.6 Hvilke rettigheter har pasientgruppen?

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsevesensten anbefaler at vurdering for rekonstruksjon skal være en del av tilbudet for brystkrefteropererte i Norge. En individuell og medisinsk faglig vurdering av den enkelte pasient gir best grunnlag for å fastsette en frist for behandling og vil være i tråd med prioriteringsforskriften (17).

Rekonstruksjon av brystkreft bør være en del av behandlingsforløpet ved brystkreft, dette gir pasientgruppen forutsigbarhet og trygghet gjennom hele behandlingen. Som en del av behandlingsforløpet har rekonstruksjon status som prioritert helsehjelp og bør gis innen et forsvarlig forløp. Hovedregelen er at det skal settes en frist for hele behandlingsforløpet og det er i utgangspunktet ikke adgang til å fastsette separate frister for de enkelte elementer i behandlingsforløpet. En pasient som er i et forløp og i dette forløpet henvises videre innenfor spesialisthelsetjenesten, skal ved den interne henvisningen som hovedregel ikke vurderes på nytt i forhold til rettighetsstatus og juridisk frist. Pasienten er allerede i et henvisnings-/behandlingsforløp som forutsettes å være medisinskfaglig forsvarlig. Dette gjelder også dersom den videre henvisningen er til en annen avdeling i samme helseforetak eller til annet helseforetak. Alle brystkreftpasienter får en frist for helsehjelp når de kommer inn i behandlingsforløpet med nyoppdaget brystkreft. Dette er en frist for utredning og oppstart av behandling. Selv om denne fristen er innfridd, og pasienten er kommet inn i spesialisthelsetjenesten, er ikke nødvendigvis helsehjelpen fullført. Det nasjonale handlingsprogrammet for brystkreft angir anbefalte tidsfrister for rekonstruksjon, og i en forsvarlighetsvurdering skal dette legges til grunn.

Brystkreftopererte som har fjernet brystet og som ikke har fått primær rekonstruksjon, bør få tilbud om sekundær rekonstruksjon tidligst 12 måneder etter avsluttet adjuvant cellegiftbehandling og/eller strålebehandling. Dette oppfattes som en integrert del av det samlede behandlingsforløpet. Behandlingsforløpet skal dog være forsvarlig og det kan være vanskelig å sette en absolutt maksimumsfrist. Vurdering av hvorvidt pasienten er klar for en rekonstruksjon må vurderes opp mot forsvarlighetskravet med hensyn til når dette kan utføres. Adjuvant behandling er krevende for de aller fleste pasienter. Erfaringsmessig er mange sykmeldt helt eller delvis i opptil et år i forbindelse med brystkreftbehandling (124). Rekonstruksjon innebærer et nytt kirurgisk inngrep med muligheter for komplikasjoner og pasienten bør være fysisk og psykisk restituert etter brystkreftbehandlingen før hun igjen opereres. Pasienter som er kandidater for rekonstruksjon med eget vev, er gjerne pasienter som er strålebehandlet og hos disse vil hudkvaliteten bedres med lenger tid fra avsluttet strålebehandling.

Hos de få pasientene som bare har fått fjernet brystet og ikke hatt behov for adjuvant behandling, kan rekonstruksjon vurderes ved ca. 6 måneder etter brystkreftoperasjonen.

Det er altså medisinsk faglige årsaker til at rekonstruksjon som hovedregel ikke bør gjennomføres før 12 måneder etter brystkreftoperasjon og adjuvant behandling.

Kvinner som er bærere av BRCA 1 eller 2: Denne pasientgruppen kan rettighetsvurderes og bør få en innst. for operasjon innen 6 måneder for pasienter som har eller har hatt bryst- eller eggstokkreft og 12 måneder for de øvrige. Noen pasienter ønsker selv å utsette tidspunkt for operasjon (for eksempel barneønske først).

5.14.7 Hva kreves av kompetanse for å utføre rekonstruktiv kirurgi?

Rekonstruktiv kirurgi krever erfaring og spesiell trening. Alle aktuelle pasienter bør primært vurderes på et sykehus der man har mulighet for multidisiplinær vurdering ved brystkirurg, radiolog, patolog, onkolog og plastikkirurg. Primær rekonstruktiv kirurgi forutsetter et nært samarbeid mellom brystkirurg og plastikkirurg og dette er en forutsetning ved moderne brystkreftbehandling. Dedikerte og opplærte sykepleiere kan bidra med god informasjon til pasientene. Personalet på postoperativ avdeling og sengepost må være godt kjent med observasjon etter denne type operasjoner.

Rekonstruktiv kirurgi bør gjøres i et samarbeid mellom plastikkirurger og brystkirurger. Erfarne brystkirurger med nødvendig opplæring kan utføre onkoplastiske inngrep (125;126). Primære rekonstruksjoner med protese kan gjøres av erfarne brystkirurger, men det anbefales at det gjøres i et samarbeid mellom bryst- og plastikkirurger. Sekundære rekonstruksjoner gjøres av plastikkirurger, evt. sammen med brystkirurger.

Profylaktiske mastektomier med primær rekonstruksjon gjøres i samarbeid

mellom brystkirurger og plastikkirurger.

Alle brystkirurger må beherske enkle onkoplastiske inngrep og reduksjonsplastikker. Spesielt interesserte og utdannede brystkirurger kan utføre primære rekonstruksjoner med protese. Det viktigste er at hvert enkelt sykehus har et velfungerende og godt kvalifisert multidisiplinært team som håndterer disse inngrepene tilfredsstillende.

5.14.8 Behov for rekonstruksjon

Vel 2700 pasienter opereres årlig for brystkreft i Norge, ca. 50 % med brystbevarende operasjon (varierer mellom ca. 40 % og 70 %), dvs. 1350 med mastektomi. Erfaringsmessig vil ca. 30 % av disse være aktuelle for primær rekonstruksjon. Resten av de mastektomerte har enten kontraindikasjoner eller ønsker ikke denne behandlingen. Det vil bety at ca. 450 kvinner vil være aktuelle for primær rekonstruksjon med protese. Det er usikkert hvor mange som vil ønske rekonstruksjon sekundært, anslagsvis 300 kvinner og anslagsvis vil om lag 150 av disse trenge rekonstruksjon med eget vev da de har gjennomgått strålebehandling. Totalt vil dette dreie seg om ca. 750 rekonstruksjoner årlig. De fleste av pasientene vil trenge flere inngrep for å bli ferdig rekonstruert (for eksempel skifte av ekspanderprotese til permanent protese, korrigerende inngrep av kontralateralt bryst).

En del pasienter vil etter brystbevarende operasjoner oppleve asymmetri og volumforskjell som tilsier behov for korreksjon. Dette vil trolig være ca. 150 pasienter årlig.

Det forventes at økt bruk av gentesting med tanke på BRCA 1 og 2 hos brystkreftopererte vil medføre at vi oppdager flere som er genbærere. De aller fleste genbærere vil ønske profylaktisk mastektomi med rekonstruksjon. I dag gjøres ca. 75 slike inngrep årlig.

Dette innebærer ca. 950 pasienter årlig til ulike større rekonstruktive inngrep. I tillegg vil det bli behov for reduksjonsplastikker kontralateralt, skifte av proteser og diverse mindre korreksjoner for best kosmetisk resultat samt primære onkoplastiske inngrep.

5.14.9 Oppfølging/kontroller

Alle rekonstruksjoner som gjøres på brystkreftopererte bør registreres i Norsk Bryst Cancer Register (NBCR) og det arbeides med å opprette en egen modul for dette der.

Pasienter operert med rekonstruksjon med eget vev eller protese etter mastektomi, har ikke behov for radiologiske kontroller av det nye brystet. Pasienter operert med onkoplastiske inngrep, bør kontrolleres med mammografi og eventuelt ultralyd. For øvrig følges det kontrollopplegget som er anbefalt etter brystkreft. Ved profylaktisk mastektomi uten tidligere påvist brystkreft er det ikke behov for kliniske eller radiologiske kontroller.

6 Strålebehandling ved lokalisert sykdom

Hensikten med postoperativ strålebehandling er primært å redusere risikoen for lokalt og/eller regionalt residiv, men også å øke sjansen for overlevelse (74;127-133).

For å oppnå minimal risiko for lokale residiv, skal infiltrerende tumor være fjernet med frie reseksjonskanter ("ink not on tumor") før strålebehandling er aktuelt. For DCIS derimot, anbefales minimum 2 mm (avrundet til hele mm) avstand mellom DCIS og reseksjonskant. Hvis ikke disse kriterier tilfredsstilles, anbefales det rereseksjon før strålebehandling gjennomføres både ved invasivt karcinom og DCIS. Mot hud og mot brystvegg vil ikke disse grensene gjelde hvis det er utført reseksjon ut til hud og ned til epimysium.

Anbefalinger

Postoperativ strålebehandling anbefales når følgende faktorer er til stede:

- Etter brystbevarende operasjon
- Ved stor primærtumor (T ≥ 50 mm)
- Etter ikke radikalt kirurgisk inngrep
- Ved N+ sykdom

Aktuelle målområder for postoperativ strålebehandling:

- Bryst etter brystbevarende kirurgi
- Brystvegg
- Regionale lymfeknuter

"Timing" av strålebehandling:

- Der hvor det ikke er indikasjon for kjemoterapi bør det etterstrebes at strålebehandlingen oppstartes innen 6-8 uker etter avsluttet kirurgi.
- Ved indikasjon for kjemoterapi bør det etterstrebes at strålebehandling oppstartes innen 3-4 uker etter at kjemoterapi er avsluttet. Oppstart og gjennomføring av strålebehandling påvirkes ikke av om trastuzumab benyttes.

Strålebehandling og brystproteser.

Hos pasienter som har innlagt proteser (eller vevsekspander) følges de samme retningslinjer som hos andre pasienter. Det er ikke nødvendig at protese eller vevsekspander fjernes før strålebehandlingen starter. Men når det gjelder protese bør pasienten informeres om risiko for kapselkontraktur, som kan føre til at protesen senere må skiftes ut.

Bakgrunn for anbefalingene:

Ved brystbevarende kirurgi reduserer strålebehandling av brystet lokoregional residivfrekvens med cirka 70 % (relativ risikoreduksjon). EBCTCG overview analysen fra 2005 viste at i studier hvor lokal residivfrekvens er redusert med

≥10 % (absolutt), har dette ført til en klar reduksjon i mortalitet etter 15 år (4.8 %) (74). Den nye EBCTCG overview analysen (publisert i 2011), viste at for hvert fjerde lokale residiv som unngås innen 10 år, vil 1 pasient unngå brystkreftdød ved år 15 (128). Evidensnivå A. Effekten på overlevelse vil avhenge av hvor stor risikoen for lokale tilbakefall er i det enkelte tilfelle. Boostbestråling av tumorsengen har i en stor EORTC studie vist å kunne gi betydelig redusert risiko for lokale residiver hos kvinner <40 år, men også redusert risiko for kvinner mellom 40 og 50 år (72). Oppdateringen av denne studien har også vist redusert risiko for pasienter over 50 år, men i denne gruppen er den absolutte risiko for lokale residiv lav (134). Boostbestrålingen har så langt ikke vist overlevelsesgevinster.

Ved strålebehandling av bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner, viser EBCTCG overview analysen (fra 2005) en bedring av totaloverlevelse ved bestråling (4-6 % absolutt bedring). Evidensnivå A. Analysen inkluderer også flere eldre studier med høy stråledose mot hjertet. Den brystkreftspesifikke overlevelse viser enda større bedring ved bestråling (74). DBCG-studiene og den kanadiske studien (som nylig er oppdatert) viser at strålebehandling mot brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner bedrer både lokoregional kontroll, brystkreftspesifikk overlevelse og totaloverlevelse (8-10 % reduksjon av mortalitet) (129-132).

Etter innføring av sentinel node teknikk (som innbefatter mer detaljert undersøkelse av lymfeknutene), påvises det klart flere pasienter med mikrometastaser til axille. Det finnes ikke dokumentasjon for at strålebehandling gir overlevelsesgevinst for denne gruppen pasienter, som jo i de fleste tilfeller tidligere ble rubrisert som pN0 (74;135). Det fra EBCTCG overview analysen og også en ny studie presentert på ASCO 2011 (136) mener NBCG at det fremdeles er grunnlag for å strålebehandle lokoregionalt ved pN1 status der det er makroskopisk tumorinfiltrasjon (>2 mm). *Men for pasienter med mikrometastaser til axille (pN1(mic)) er det ikke generelt grunnlag for å strålebehandle regionale lymfeknutestasjoner dersom ikke tumorforholdene i selve brystet tilsier dette. Pasienter operert for lokalavansert brystkreft anbefales lokoregional strålebehandling, selv ved pN1c(mic)(og pN0).*

DBCG-studiene har også inkludert en undersøkelse av cardiotoksisitet, som ikke viser endring i cardiovasculær sykdomshyppighet ved mer moderne strålebehandling (137). Dette understøttes også av to store populasjonsbaserte studier (138;139). Likevel understrekes det at enda lenger observasjonstid er nødvendig for sikker avklaring av stråleterapiens eventuelle påvirkning på kardiovaskulær sykdom.

Følgende regionale lymfeknuter vurderes for lokoregional strålebehandling:

- Aksillære lymfeknuter: Det er ansett at et adekvat aksilletoalett (fjernelse av 10 eller flere lymfeknuter fra nivå I og II) ikke nødvendiggjør strålebehandling av den dissekerte delen, da denne er kirurgisk adekvat behandlet. Kun bestråling av den ikke-dissekerte delen av aksillen (nivå III) anses da nødvendig. Dersom det er fjernet <10 axillære lymfeknuter anbefales det i de fleste tilfeller å inkludere alle aksillennivåer (nivå I-III). Aksilleresidiv er relativt sjelden. Det er ingen god dokumentasjon på at det

er nødvendig å bestråle hele aksillen ved mikroskopisk perinodal vekst (alle aksillenivåer). Det anses likevel riktig å bestråle hele aksillen der hvor det foreligger makroskopisk perinodal vekst eller tumorøyer i fettvevet og hvor det *samtidig* er indikasjon for regional lymfeknutebestråling (se indikasjoner senere), da dette kan øke muligheten for gjenværende tumorvev etter det kirurgiske inngrep.

- Supra/infraclavikulære lymfeknuter: Disse er hyppigst årsak til lymfeknutesidiv og anses derfor som nødvendig å bestråle.
- Parasternale lymfeknuter: Indikasjon for strålebehandling av de parasternale lymfeknuter er ikke godt dokumentert.. Det er et meget lavt antall residiver i dette området. Det er noen mindre studier som kan antyde nytte ved mer lokalavansert stadium. ASCO guidelines har ikke anbefalt bestråling av disse på generelt grunnlag (133), dette gjelder også deler av Sverige og Danmark (i henhold til de nye retningslinjene deres) (140).

Forutsetninger for anbefalingene:

- Adekvat fjernelse av primærtumor
- Gjennomført aksillekirurgisk inngrep (sentinel node eller adekvat aksilleglandektomi ett nivå I+II).

Hypofraksjonert strålebehandling.

Det foreligger nå flere publikasjoner med lang observasjonstid, som har sammenlignet hypofraksjonert strålebehandling ved invasiv brystkreft med konvensjonell fraksjonering 2 Gy x 25, de største med 2.67 Gy x 15-16 (141-143). De aller fleste pasientene i disse studiene har gjennomført brystbevarende kirurgi (Start-B studien åpnet for mastektomerte, cirka 8% av pasientene var i denne gruppen). Det er også utført en metaanalyse av Start-A og Start-B studiene, som danner grunnlag for dagens kunnskap (143). Etter 10 års median observasjonstid gir hypofraksjonert strålebehandling (2.67 Gy x 15-16) like god lokoregional kontroll som 2 Gy x 25, og det ble i START-B studien funnet lavere frekvens av moderat til markerte seneffekter i normalt vev (HR 0.77; CI 0.66-0.89). Pasientgrunnlaget for studiene har vært både pre- og postmenopausale pasienter, og selv om andelen pasienter som har fått kjemoterapi er relativt lav (11-30 %), så er denne pasientgruppen også inkludert i studiene. Det er ikke funnet undergrupper av pasienter i START-A/B metaanalysen hvor effekten av hypofraksjonert behandling er mindre enn ved konvensjonell fraksjonering. Snarere er det vist bedret metastasefri overlevelse ved 2.67 Gy x 15 (143). Det er i tillegg presentert resultater fra en studie av 2706 pasienter som enten har fått konvensjonell eller hypofraksjonert bestråling, basert på hospitalisering for primært kardiovaskulær årsak eller som bidragende årsak, uten å finne forskjeller i løpet av 15 år (144). Etter 11.7 års median observasjonstid fant Stokes et al. heller ingen forskjell i cerebro/kardiovaskulær mortalitet mellom fraksjonsdoser ≤ 2 Gy og >2 Gy (145). Selv om det er ønskelig med enda lenger observasjonstid, viste Darby et al. at høyeste risiko (excess rate ratio) for kardiovaskulær sykdom forårsaket av strålebehandling synes å være i de første 10 år (146). En nylig studie viste også at moderne hypofraksjonering reduserer fraksjons-korrigert dose til hjertet sammenlignet med konvensjonell fraksjonering (147).

Anbefaling knyttet til fraksjonsdose/totaldose:

De resultater som nå foreligger støtter klart grunnlaget for å kunne sidestille hypofraksjonert strålebehandling med konvensjonell strålebehandling 2 Gy x 25 (Evidensnivå A).

Hypofraksjonert behandling 2.67 Gy x 15 er aktuelt for pasienter med infiltrerende brystkreft som gjennomgår BCT med pT1-2pN0 status. For å minimalisere bestrålingen mot cor skal hypofraksjonert strålebehandling ved venstresidig ca mammae gjennomføres med pustestyrkt strålebehandling (gating), hvor det etterstrebes å holde hjertet utenfor feltgrensen med en maksimal gjennomsnittsdose på 2 Gy (se også avsnittet under). På det grunnlag aksepteres også at pasienter som mottar kjemoterapi/immunoterapi kan motta hypofraksjonert strålebehandling (risikoorganet er skånet for kombinasjon av kjemoterapi og stråledose).

6.1 Oversikt over indikasjoner og behandlingsopplegg ved postoperativ strålebehandling ved infiltrerende cancer

6.1.1 Etter brystbevarende operasjon

Ingen lymfeknutemetastaser

Bestråling av brystet til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner) eller 50 Gy (2 Gy fraksjoner). I tillegg gis boost (16 Gy, 2 Gy fraksjoner) mot tumorsengen hos pasienter < 40(50) år. EORTC data antyder at kvinner over 50 år har lav risiko for lokale residiv og boost er ikke vist å redusere denne ytterligere. Unge kvinner under 40 år har stor reduksjon i lokale residiv ved boostbestråling. For kvinner mellom 40 og 50 år er det opp til det enkelte senter å definere sitt behandlingsopplegg, da effekt av boost er tilstede, men mindre uttalt enn for gruppen under 40 år. I de tilfeller der det er tumorceller i reseksjonskanten og ikke mer å hente kirurgisk, er det grunnlag for boost uavhengig av alder.

Med lymfeknutemetastaser (>2 mm tumorfokus)

Bestråling av brystet til 50 Gy (2 Gy fraksjoner) og regionale lymfeknuter til 46 – 48 Gy. Eventuell boost (16 Gy) mot tumorsengen (se over). Hvis det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter fra aksillen, skal dissekert aksille (nivå I+II) ikke inkluderes i målvolumet. Hvis det er makroskopisk ekstranodal infiltrasjon (> 2mm) eller tumorøyer i fettvevet inkluderes aksillen selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter.

Ved høy alder gjøres det individuell vurdering, med spesielt fokus på komorbiditet, biologisk alder/forventet levetid.

Det er ikke generelt grunnlag for å strålebehandle regionale lymfeknutestasjonene ved isolert metastase til lymfeknute i selve brystet med

negativ SN/axille.

6.1.2 Etter mastektomi

Ingen lymfeknutemetastaser

Det er kun indikasjon for strålebehandling av brystvegg ikke sikkert frie reseksjonsrender etter gjennomført komplett kirurgisk inngrep. Bestråling av brystvegg til 50 Gy.

Med lymfeknutemetastaser (>2 mm tumorfokus)

Bestråling av brystvegg til 50 Gy og regionale lymfeknuter til 46 – 48 Gy. Hvis det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter fra aksillen, skal disekert aksille (nivå I+II) ikke inkluderes i målvolumet. Hvis det er makroskopisk ekstranodal infiltrasjon eller tumorøyer i fettvevet inkluderes aksillen selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter.

Ved høy alder gjøres det individuell vurdering, med spesielt fokus på komorbiditet, biologisk alder/forventet levetid.

Det er ikke generelt grunnlag for å strålebehandle regionale lymfeknutestasjoner ved isolert metastase til lymfeknute i selve brystet med negativ SN/axille.

6.1.3 Ved stor primærtumor (T3/ lokalavansert sykdom)

Pasienter med T3 tumores/lokalavanserte vulster skal vurderes for neoadjuvant behandling. Dette skal skje ved regionalt onkologisk senter.

Strålebehandling etter neoadjuvant kjemoterapi vurderes med utgangspunkt i både det histopatologiske svar ved den avsluttende operasjon og det kliniske bildet før oppstart av neoadjuvant behandling. Selv ved patologisk komplett remisjon etter preoperativ behandling, rapporteres det nytte av å gi komplett lokoregional strålebehandling (148-150).

En del pasienter med T3 tumores blir av og til operert primært (ikke erkjent før operasjonen). I så fall, gjelder følgende retningslinjer:

Bestråling av brystvegg til 50 Gy og regionale lymfeknuter til 46 - 48 Gy (også ved N0). Bestråling av disekert aksille anbefales ikke hvis det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter. Hvis det er makroskopisk ekstranodal infiltrasjon eller tumorøyer i fettvevet inkluderes aksillen selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter.

Ved høy alder gjøres det individuell vurdering, med spesielt fokus på komorbiditet, biologisk alder/forventet levetid.

6.1.4 Ved massivt ikke frie reseksjonsflater etter mastektomi

Hvis det er massiv infiltrasjon i reseksjonsflaten eller hvis det er makroskopisk gjenværende tumor, vurderes stråledosen økt fra 50 Gy til 60 Gy mot den del av brystveggen hvor gjenværende tumorceller oppfattes å være, ut i fra den tilgjengelige informasjon i hvert enkelt tilfelle (klinisk undersøkelse, operasjonsbeskrivelse, billediagnostikk). Dette forutsetter at ytterligere kurativ kirurgi ikke er mulig.

6.1.5 Samtidig kjemoterapi?

Strålebehandlingen skal av toksisitetshensyn ikke gis samtidig med adjuvant kjemoterapi, men pasienten bør tas i mot til strålebehandling innen 2-3 uker etter avsluttet kjemoterapi (oppstart av selve strålebehandlingen innen 3-4 uker). Dette gjelder ikke ved lokalavansert brystkreft hvor det gis preoperativ kjemoterapi. I slike tilfeller bør pasienten tas i mot innen 4 uker etter det kirurgiske inngrepet og strålebehandling starte innen 6 uker postoperativt.

6.1.6 Strålebehandling og VAP (veneport)

Hvis det er foretatt bilateral cancer med behov for VAP også i perioden under og etter strålebehandling (for eksempel ved trastuzumab behandling) er det best å planlegge at denne legges på kontralateral side. Samtidig oppfattes det ikke som noe vesentlig problem for gjennomføringen av strålebehandling dersom den er på samme side.

6.1.7 Strålebehandling og pacemaker

Moderne pacemakere er meget strålefølsomme. Forholdsregler og oppfølging ved strålebehandling av pasienter som har pacemaker er avhengig av indikasjon for pacemakerbehandling og risiko for alvorlig rytmeforstyrrelse ved svikt av pacemaker. Det henvises til egne retningslinjer for dette ved stråleterapiavdelingene.

6.1.8 Samtidig adjuvant endokrin behandling

Adjuvant tamoxifen og aromatasehemmer kan gis samtidig med strålebehandlingen.

6.2 DCIS

Anbefaling:

Strålebehandling ved DCIS anbefales etter brystbevarende kirurgi ved alle størrelser grad II og III, samt ved grad I > 10 mm.

I enkelte tilfeller er strålebehandling også aktuell etter mastektomi (ikke sikkert frie reseksjonsrender).

Behandlingsopplegg: Bestråling av bryst (evt brystvegg) til 50 Gy. Ingen boost.

Det er vist i en randomisert studie som inkluderte 1010 pasienter at stråleterapi

halverer risiko for residiv etter brystbevarende operasjon ved DCIS (151). Reduksjonen er i samme nivå uavhengig av subklassifikasjonen av DCIS, men den absolutte risiko for residiv er forskjellig. Av de som ikke fikk stråleterapi fikk totalt 26 % residiv etter 10 år, sammenlignet med 15 % hos de som fikk stråleterapi. Denne studien bekrefter de tidligere randomiserte studier som har vist tilsvarende reduksjon i residivhyppighet, - selv om de absolutte residivfrekvenser er lavere i disse studiene (152). Risikoen for residiv var (uavhengig) assosiert med ung alder, middels eller lavt differensiert histologi, cribriform eller solid vekstmønster, usikre marginer og ved manglende bruk av stråleterapi.

Med den lave residivfrekvensen ser ved små grad 1 DCIS lesjoner synes det forsvarlig å utelate postoperativ strålebehandling. Velger man brystbevarende kirurgi til pasienter med tumordiameter >10mm grad 1, eller for DCIS grad 2 og 3 uavhengig av størrelse, bør strålebehandling anbefales.

6.3 Partiell brystbestråling

Foreløpig anses det for tidlig å ta stilling til resultatene av studier av partiell strålebehandling av bryst etter brystbevarende kirurgi, som følge av at observasjonstiden ennå er kort.

6.4 Definisjon av målvolum i henhold til ICRU

CT basert doseplan er nå sentral i strålebehandling av brystkreft. Det er derfor viktig å bringe retningslinjene i samsvar med de begreper som benyttes innenfor stråleterapi i henhold til International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) rapport ICRU 50 og oppdateringen i ICRU 62. Det norske KVIST-utvalget har beskrevet de forskjellige målvolum slik (se tabell 9).

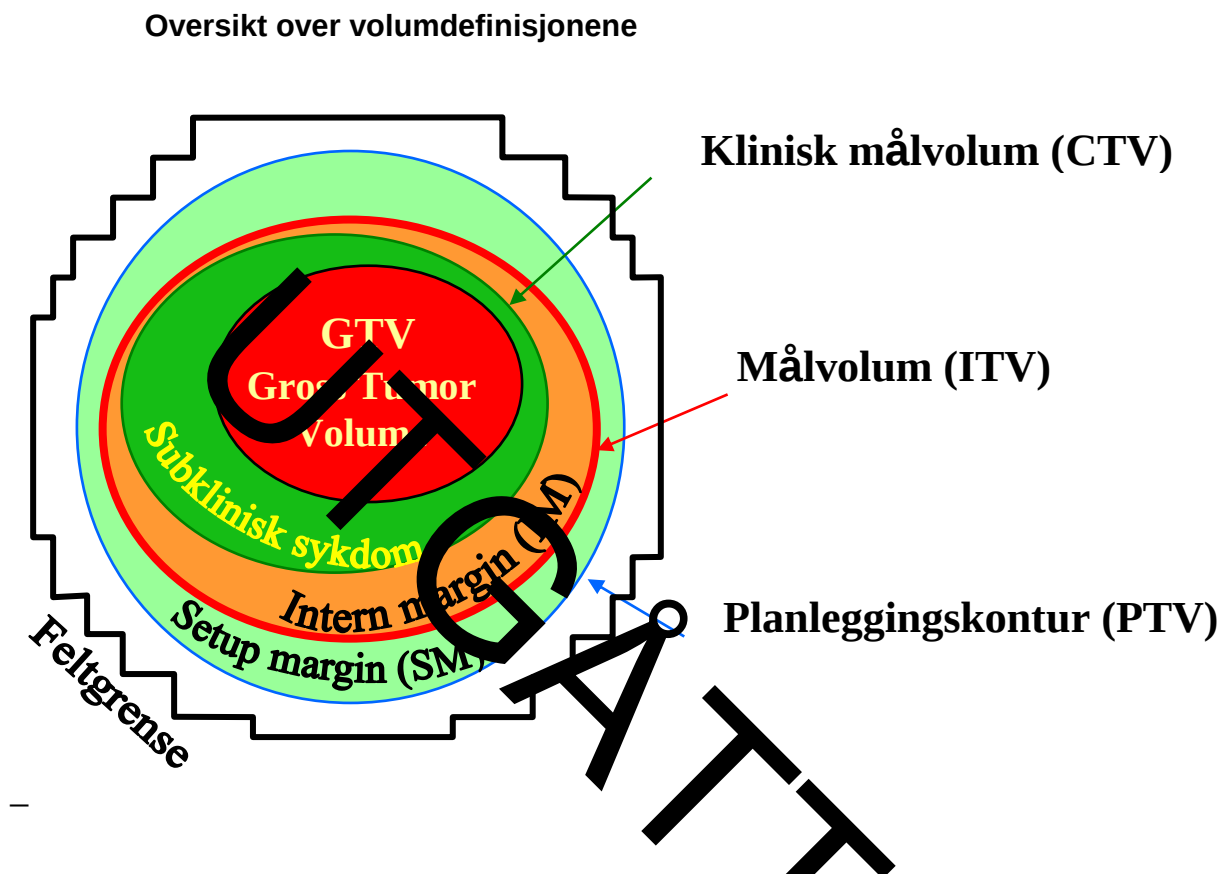
Tabell 9. Definisjon av målvolum

Volum-definisjoner	GTV (Gross Tumor Volume, Tumorstørrelse)	Dette er den palperbare eller synlig/demonstrerbare utstrekning av malign vekst (i øyeblikksbilde).	ICRU 50 s.6, ICRU 58 s.2, ICRU 62 s.4, NACP s.14
	CTV (Clinical Target Volume, Klinisk målvolum)	Dette er det vevsvolum som inneholder GTV og/eller subklinisk mikroskopisk malign sykdom (i øyeblikksbilde). Det inngår ikke marginer for bevegelser eller endringer av CTV under behandlingen. CTV kan inneholde ingen eller flere GTV. Utstrekningen av CTV må vurderes opp i mot hvilken sannsynlighet det er for mikroskopisk sykdom i ulike deler av vevet. Det er rom for skjønn, men bør følge fastlagte strategier og protokoller.	ICRU 50 s.6, ICRU 58 s.2, ICRU 62 s.5, NACP s.14
	ITV (Internal Target Volume, Målvolum)	Dette er et volum som inneholder CTV pluss en indre margin som tar hensyn til indre bevegelser og endringer av CTV. Det er et geometrisk volum i pasient, definert i pasientgeometri, som med stor sannsynlighet omslutter CTV i alle de posisjonene CTV vil ha under behandling. ITV vil være det volumet en ønsker å gi en	ICRU 62 s.8, NACP s.15

		optimal dose, mens utenfor dette ønsker en å minimalisere dosen. ITV brukes vanligvis ikke i doseplanlegging ved brystkreft	
	PTV (Planning Target Volume, Planleggingsvolum)	Dette er et geometrisk volum som inneholder ITV pluss en "Setup margin" som tar hensyn til antatte variasjoner i pasientoppstilling og feltinnstilling. For ekstern terapi er PTV definert i feltgeometri, det er avhengig av behandlingsteknikk og vil kunne gå på utsiden av pasienten. Dette volumet brukes til å bestemme feltform og feltstørrelse, men for bestemmelse av disse trenger en normalt bare projeksjon av PTV i BEV (Beams Eye View):	ICRU 50 s.7, ICRU 58 s.3, ICRU 62 s.10, NACP s.15
Margin-definisjoner	IM (Internal Margin, Indre margin)	Dette er en anatomisk margin som legges på CTV p.g.a. forventede bevegelser og/eller endringer av CTV for å definere Målvolumet (ITV) gjennom behandlingsforløpet. Pusteavhengig bevegelse i thoraxveggen i fri pust er minimal, ca 2-3 mm. Slike endringer og bevegelser kan skyldes: Fysiologiske egenskaper som pusting, peristaltikk, fyllingsgrad CTV over tid endrer størrelse og form. OBS! Det må også tas hensyn til usikkerhet i inntegning av CTV på grunn av snittykkelse (partiell volumeffekter ved rekonstruering av snitt)	ICRU 62 s.8, NACP s.14
	SM (Set-up Margin, Setup margin)	Dette er en margin som legges på Målvolumet (ITV) p.g.a. antatte bevegelser under bestrålingen og usikkerhet av pasientoppstillingen ved hver behandling i forhold til strålefeltet. Slike usikkerheter og bevegelser kan skyldes: Interfraksjonelle bevegelser (posisjonering) Intrafraksjonelle bevegelser (under behandling) Behandlingsteknikk / planlegging Egenskaper ved behandlingsapparat og tilleggsutstyr	ICRU 62 s.9, NACP s.15
Ulike organ	OAR (Organ at Risk, Risikoorgan)	Dette er normalvev (i øyeblikksbilde) hvor strålefølsomheten signifikant kan påvirke planlegging og/eller rekvirering av dose. (OAR er analogt til GTV).	ICRU 50 s.18, ICRU 62 s.13, NACP s.14. ICRU forkorter denne OR, men det er vanlig å bruke tre-bokstavs-forkortelser for alle volum.
	IRV (Internal Risk Volume, Risikovolum)	Dette er Risikoorgan (OAR) pluss margin for indre bevegelser og forandringer (tilsvarende Indre margin). (IRV er analogt til ITV). IRV brukes vanligvis ikke i doseplanlegging ved brystkreft	* NACP s.14. NACP kaller denne Risk Volume (RV), men det er vanlig å bruke tre-bokstavs forkortelser for alle volum.
	PRV (Planning Organ at Risk Volume)	Dette er Risikovolum (IRV) pluss Setup marginer. (PRV er analogt til PTV).	* ICRU 62 s.15
Interessevolum		Dette er et volum (organ) der en ønsker å registrere doser med tanke på bivirkninger (men ikke påvirker rekvirering og planlegging som IRV).	

6.5 Oversikt over volumdefinisjonene

Figur 7: Skjematisk framstilling av volumer og marginer for definering av feltgrense



Definering av feltgrenser

Ved definering av feltgrenser må en legge til en avstand fra terapeutisk isodose tilsvarende P90/50. Denne er typisk 5 – 7 med mer (153).

6.6 Anbefalte målvolum og doser for postoperativ bestråling ved cancer mammae

6.6.1 GTV

Ved postoperativ bestråling har man som regel ikke noe GTV.

6.6.2 CTV mamma

Det ansees som viktig ut fra fremtidige dokumentasjonskrav at man også bruker CT doseplan ved bestråling av mamma.

CTV skal omfatte corpus mammae og processus axillaris.

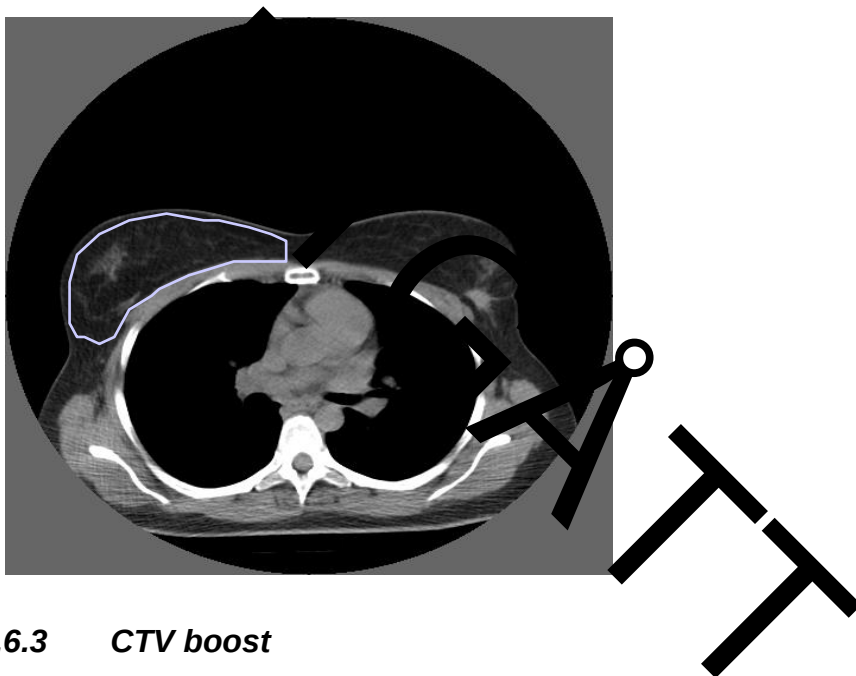
Grenser:

- Ventralt - 5 mm under hudoverflaten.
- Dorsalt - fascien over brystmuskulaturen (Hvis det dreier seg om dyptsittende tumor (ned mot fascie), går man ned til costas anteriøre overflate.

Som hjelp til inntegning kan man legge metalltråd på operasjonsarret og rundt det palperte mammavevet før CT scanningen. Man kan også ta utgangspunkt i kjertelvevets utbredelse slik det synliggjøres på CT. Eventuelle klips i tumorsengen skal være inkludert i CTV mamma.

Det er viktig å huske at det kan være vanskelig å visualisere mammavevet hos eldre kvinner

Figur 8: Måldose og fraksjonering: 50 Gy fordelt på 25 fraksjoner á 2 Gy.



6.6.3 CTV boost

Med CT som grunnlag, omfatter dette volumet (ved postoperativ strålebehandling) **tumorsengen** definert ut i fra operasjonskavitet og den synlige postoperative reaksjon med cirka 0.5-1.0 cm omkringliggende vev som margin. Tumors lokalisasjon angis ofte i preoperativ diagnostikk eller operasjonshistologi, hvilket kan hjelpe i plassering av CTV boost. Pasientens angivelse av tumors beliggenhet kan også av og til være til hjelp. Arret er ikke målvolum i seg selv.

Hvis denne regionen ikke behandles CT-basert, trenger man ikke å tegne den inn.

Måldose og fraksjonering: Totalt 16 Gy fordelt på 8 fraksjoner á 2 Gy. (Dvs. 16 Gy i tillegg til de 50 Gy som er gitt mot hele brystet.) Elektronbestråling vil oftest være å foretrekke, men doseplanlagt boost med fotonstråling kan i enkelte tilfeller være et alternativ.

6.6.4 CTV parasternal

Rutinemessig bestråling av parasternalfelt/mammaria interna-lymfeknutene anses **ikke** lenger nødvendig. Det er vurdert at dokumentasjonen for verdien av slik bestråling ikke er god nok til generell anbefaling. Dette er i overensstemmelse med blant annet ASCOs vurderinger.

Det kan imidlertid være situasjoner hvor det er aktuelt å vurdere bestråling av parasternalområdet:

- Stor, mediant eller stor sentralt lokalisert tumor
- Positiv sentinel node i mammaria internagebetet.

Langt de fleste parasternale lymfeknuter (73-96%) finnes i de tre øverste intercostalrommene.

CTV parasternal skal inneholde de ipsilaterale parasternale lymfeknutene i 1 - 3 intercostalrom. Dette svarer til området fra den caudale begrensning av sternoclavikulærledet til kranielle begrensning av costa IV.

Grenser:

- Medialt: Sternum laterale avgrensning
- Lateral: 2 cm lateralt for den mediale grense
- Dorsalt: Pleura
- Ventral: Costas forkant
- Kranialt: Umiddelbart under sternoclavikulærledet
- Kaudalt: Costa IV's kranielle begrensning (tilsvarer ofte ca 1 cm under carinanivå)

Figur 9: Måldose og fraksjonering: 46 - 48 Gy fordelt på 23 - 24 fraksjoner á 2 Gy.



6.6.5 CTV aksille

Beliggenheten av aksillens nivåer er undersøkt med MR og CT (154;155). Nivå I ligger lateralt for m. pectoralis minor, nivå II posterioert for og nivå III (apikale

aksillære lymfeknuter) medialt for den samme muskel (laterale begrensning av nivå III er mediale kant av processus coracoideus). Se nedenforstående figurer (flere må til for å kunne gi info). Nivå III glir over i supra/infraclav regionen.

6.6.6 CTV periclavikulærområdet

Lymfeknutene ligger langs de store kar og nervefletninger i både supraclavikulærregionen og infraclavikulærregionen. Her kan det være individuelle variasjoner. Ved overvekt bør man ha i mente at lymfeknutene ligger på et større dyp. De ytterste 5 mm av huden omfattes ikke av målvolumet.

Grenser:

- Medialt: 1.5 cm fra trachea
- Caudolateralt: overgang til aksillen
- Cranialt: Tilsvarende 1 cm under stemmebåndsnivå eller under nedre kant av C6
- Caudalt: sternoclavicularleddets nedre del.
- Anteriort: 5 mm under hud
- Dorsalt: Fremre delen av tyggetagget oppad. Costae lenger ned.

Måldose og fraksjonering: 46 - 48 Gy fordelt på 23 - 24 fraksjoner á 2 Gy

6.6.7 CTV brystvegg

Omfatter brystveggområdet som ligger under brystkjertelen samt operasjonsarret. Etter operasjon for lateralt beliggende tumorer kan det ved arr som strekker seg utover mediale begrensning av brystkjertelen, vurderes å utelate den helt mediale del av arret i CTV. De ytterste 5 mm av huden omfattes ikke av klinisk målvolum. Over arret og med 20 mm på hver side går klinisk målvolum helt ut til luft når avstanden fra tumor til hud er knapp. I disse tilfellene må det appliseres arrbolus. Ved postoperativ strålebehandling av lokalt avanserte svulster vil det være grunnlag for å tegne inn CTV ut til hud ved T4 tumores, samt på spesielt store T3 tumores med liten respons på neoadjuvant behandling etter individuell vurdering. I dypet går målvolumet ned til costas anteriøre overflate.

Vanligvis påvirker ikke tilstedeværelse av serom inntegningen av CTV. Dette gjør at det ikke er nødvendig å inkludere et seromområde der det ikke er en naturlig del av CTV.

Man inntegner mediale grense med utgangspunkt i forholdene i gjenværende mamma. Hvis det ikke er mulig settes mediale grense til 25 mm lateralt for sternums laterale grense.

Måldose og fraksjonering: 50 Gy fordelt på 25 fraksjoner á 2 Gy

6.6.8 ITV

ITV settes lik CTV. Man søker å oppnå 95-107 % av måldosen i CTV/ITV.

6.6.9 PTV

Marginer fra ITV til PTV settes til 5 – 7 mm. Mot hjertet settes denne til 0. Minimumdosen i PTV bør være 90 % av måldosen.

6.7 Risikoorganer

6.7.1 Hjerte

Det er nylig publisert en ny studie som har analysert stråledoser til hjertet og risiko for kardiovaskulær sykdom og hjertedød (146). Studien viste at det ikke er noen nedre grense for risiko, men at relativ risiko øker med 7.4 % for hver Gy i gjennomsnittsdose til hjerte. Den absolutte risiko for potensiell hjerteskaade er avhengig av pasientens kardiovaskulære risiko (komorbiditet) og hvor høy gjennomsnittsdose som gis til hjertet. Ut i fra beregningene som er utført i studien, er økt risiko for kardiovaskulær sykdom i løpet av 30 år meget lav dersom gjennomsnittsdosen til hjerte ikke overstiger 2-3 Gy.

Anbefaling

Stråledosen mot hjertet bør beskrives og rapporteres som gjennomsnittlig hjertedose (mean dose) i Gy (erstatte V25 %). NBCG anbefaler at man etterstreber en gjennomsnittsdose til cor på ≤ 2 Gy. Hypofraksjonert strålebehandling ved venstresidig mammae gjennomføres med pustestyrt strålebehandling. NBCG anbefaler at det anskaffes utstyr for pustestyrt bestråling på alle stråleterapeutiske delinger i Norge, for å lette bestrålingen ved alle venstresidige mammae. Hvis ikke man oppnår ønsket lav stråledose mot hjertet, bør individvolumet vurderes (justering av CTV til et tilpasset doseringsvolum, hvis dette oppfattes akseptabelt klinisk) og/eller risk/benefit ratio spesielt gjennomgått.

6.7.2 Lunge

Anbefaling:

Ved strålebehandling 2 Gy x 25 mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner anbefales at maksimum 35 % av lungene bør få en dose på 20 Gy ($V20 \leq 35$ %) (156).

Ved strålebehandling 2 Gy x 25 kun mot bryst bør det vanligvis tilstrebes at ikke mer enn 15 % av samsidig lunge får en stråledose på 20 Gy eller mer. Ved hypofraksjonert strålebehandlingsopplegg 2.67 Gy x 15 tilsvarer dette $V18Gy \leq 15$ %.

6.7.3 Medulla

Maksimaldosen bør ikke overstige en middeldose på 50 Gy i et volum på 1 cm³

6.7.4 Kontralateral mamma

Det ansees som ikke nødvendig at dette risikoorgan tegnes inn da man ut fra doseplanene kan ettergranske hvilke områder av organet som har fått hvilke doser. Det vil være opp til det enkelte stråleterapisenter om man vil gjøre det. Ved tangentiell bestråling vil måldosen til kontralateralt bryst ligge mellom 0,5 og 2,0 Gy. Stråleterapi som en del av brystkonserverende behandling ser ikke ut til å være en signifikant risikofaktor for utvikling av cancer eller sarkom i kontralateralt bryst, men dosen bør holdes så lavt som mulig. I utgangspunktet bør motsatt bryst ikke inkluderes i strålefeltet, dersom ikke dette er nødvendig for å sikre tilfredsstillende dosedekning i målvolumet. Man har foreløpig ikke tilstrekkelig kunnskap om langtidsvirkningene av å bestråle motsatt bryst, da studier med tilstrekkelig lang oppfølging bygger på erfaringer gjort med konvensjonell innstilling av felt på simulator.

6.7.5 Plexus brachialis

Dette er en sjelden komplikasjon ($\leq 1\%$) etter moderne strålebehandling mot supraclaviculær regionen (157). Insidensen er avhengig både av fraksjonering og av totaldose og risikoen øker ved samtidig kjemoterapi. Det er grunnlag for å ta høyde for dette ved å anbefale kun 46-48 Gy mot plexusnært område.

7 Adjuvant systemisk behandling

For skjematisk oversikt over anbefalt behandling henvises til tabellarisk oversikt sist i dette kapitlet

Risikoen for senere metastaser etter kun lokal behandling av brystkreft (kirurgi +/- stråleterapi) øker med økende tumorstørrelse, ved lymfeknutespredning og økende antall affiserte lymfeknuter (158). Men selv pasienter med små tumores uten lymfeknutemetastaser kan utvikle fjernspredning (159). Histologisk gradering kan benyttes til å bedre skille ut risiko for senere tilbakefall i denne gruppen og benyttes rutinemessig i mange land, i tillegg til tumorstørrelse og lymfeknutestatus, for seleksjon av pasienter til systemisk adjuvant behandling (160-162). Effekt av systemisk adjuvant behandling på overlevelse har vært testet ut i en rekke store randomiserte studier, - hvor resultatene fra enkeltstudier i tillegg har blitt registrert i European Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) database. Dette har ført til at data har kunnet analyseres fra mer enn 140 000 kvinner i randomiserte studier med klinisk oppfølging over mer enn 15-20 år (163;164). Resultatene viser at kjemoterapi reduserer 10 års risiko for død av brystkreft med 1/3. Endokrin behandling i form av tamoxifen i 5 år hos østrogenreseptor positive pasienter fører til ca 30 % relativ mortalitetsreduksjon (165). For hormonreseptor positive pasienter som mottar både kjemoterapi og tamoxifen kan mortalitetsreduksjonen etter 15 år forventes å bli mellom 45 og 57 %. Den absolutte nytteeffekten for den enkelte pasient vil være avhengig av hvor god prognose pasienten har uten systemisk behandling.

Det er behov for prediktive faktorer for valg av nivå og type adjuvant systemisk behandling. Østrogenreseptorstatus er en viktige prediktiv faktor for effekt av endokrin behandling. Her-2 tilhører EGF reseptor familien og har tyrosin kinase aktivitet. Her-2 amplifikasjon/overekspressjon har vært oppfattet som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom (166;167). I løpet av de siste årene har det blitt publisert overbevisende resultater ved bruk av ett års adjuvant behandling med trastuzumab av pasienter med Her-2 positive svulster som har gjennomført kjemoterapi (168-170). Studiene har ennå kort observasjonstid, men det er rapportert reduksjon i risiko for tilbakefall på cirka 50 %. Dette har gjort at NBCG i tillegg til kjemoterapi og hormonbehandling har inkludert bruk av trastuzumab i de adjuvante behandlingsanbefalingene. Mange av de publiserte molekytlære genprofiler som gir prognostisk/biologisk/prediktiv informasjon, har som fellesnevner informasjon om proliferativ status (171). Bruk av Ki67 oppfattes som et alternativ for å estimere proliferasjon i tumor. St Gallen konsensus fra 2009 og senere åpner for bruk av Ki67 til å estimere proliferasjonsgrad og vurdere grunnlag for bruk av kjemoterapi (172-174).

NBCGs anbefalinger baserer seg på vurdering av dokumentasjonen for nytteeffekt av de enkelte adjuvante behandlingsmuligheter, den absolutte risiko for residiv hos pasienten, bivirkningsnivået og gjennomførbarheten av den

aktuelle behandling. NBCG vurderer også sine anbefalinger opp mot internasjonale anbefalinger om indikasjon for adjuvant behandling (175). NBCGs anbefalinger for bruk av adjuvant systemisk behandling inkluderer pasienter ned til cirka 10 % risiko for fjernspredning i løpet av 10 år, uten bruk av adjuvant systemisk behandling. Dette er i tråd med internasjonal praksis. Risikovurderinger for den enkelte pasient og absolutte nytteeffekter av en foreslått behandling kan belyses gjennom bruk av dataverktøyet Adjuvant! Online (<https://www.adjuvantonline.com/breast.jsp>), selv om dette ikke tar hensyn til østrogenreseptornivå, HER2 eller proliferasjonsgrad.

7.1 Pasienter med følgende tumorkarakteristika er kandidater for adjuvant systemisk behandling

Anbefalinger:

- Alle lymfeknute positive pasienter (største tumorområde > 0.2 mm), ie pN1-3.
- Alle lymfeknutenegative pasienter (pN0) med en av følgende primærtumorkarakteristika:
 - pT2 (tumorstørrelse > 20 mm) uavhengig av grad
 - pT1c (tumorstørrelse 11-20 mm) og samtidig Grad 2 eller 3
 - pT1a-c (tumorstørrelse 1-20 mm) og samtidig HER2+ og/eller hormonreseptor negativ og/eller høy Ki67. Hormonreseptor negative og/eller HER2 positive pasienter finnes nærmest utelukkende ved histologisk grad 3-3.
- Lymfeknutenegative pasienter (pN0) med alder < 35 år og følgende primærtumorkarakteristika (basert på grunnlag i henhold til over):
 - pT1a-b (tumorstørrelse 1-10 mm) og samtidig Grad 3

Avhengig av alder, østrogen - og progesteronreseptorstatus samt Her-2 status og Ki67 ekspresjon vil systemisk adjuvant behandling være forskjellig og i tråd med følgende:

7.2 Adjuvant hormonbehandling

Brystkjertelvevets vekst og funksjon er avhengig av et komplekst samspill mellom mange hormoner. Denne følsomheten for hormoner vil et tumorvev beholde i varierende grad.

Det vært kjent i snart 100 år at man oppnår effekter på brystkreftsykdommen ved å påvirke kroppens østrogenbalanse. Ny forskning har bidratt til bedre forutsetninger for endokrin behandling, gjennom både utvikling av nye medikamenter og ved økt kunnskap om østrogen effekter ved hormonpåvirkelig brystkreft. Tilstedeværelse av østrogen- og progesteronreseptorer i tumor indikerer sannsynlighet for respons på hormonell behandling. De viktigste medikamentgruppene til bruk i adjuvant behandling er anti-østrogen (tamoxifen (TAM)) og aromataseinhibitorer/inaktivatorer. Adjuvant tamoxifen i 5 år har vist betydelige effekter på overlevelse og er det viktigste enkeltmedikamentet ved slik behandling (kfr over). Tamoxifen har i tillegg en rekke østrogene effekter, spesielt hos postmenopausale kvinner. Dette synes å gi positive «bivirkninger»

på skjelettet og lipidstoffskeft. Videre reduserer tamoxifen risikoen for kontralateral brystkreft.

Aromataseinhibitor/inaktivator (AI) er aktuelt kun hos postmenopausale. Flere store studier har vist at AI gir høyere sykdomsfri overlevelse enn tamoxifen.

Studiene har sett på effekten av AI fra start i 5 år (ATAC (176;177), BIG 1-98 (178;179)), AI i 2-3 år etter 2-3 år med tamoxifen eller tamoxifen i 2 år etterfulgt av AI (IES (180;181), ABCSG/ARNO (182), BIG 1-98 (179), AI i 3(5) år etter 5 år med Tam (MA17 (183)) sammenlignet med placebo. Studiene viser resultater i favør av AI, både for sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse (for noen av studiene).

Hazard ratio (HR) for pasientene i AI-armene i studiene sammenlignet med 5 års tamoxifen, fordeler seg slik ("intention to treat"):

		Median FU	HR DFS (CI) ¹	HR OS ² (CI)
ATAC	Anastrozol i 5 år	120 mnd	0.91 ³ (0.82-0.99)	0.95 (0.74-1.30)
BIG 1-98	Letrozol i 5 år	97 mnd	0.86 (0.78-0.96) ⁴	0.87(0.77-0.99)
BIG 1-98	Sekvens vs letrozole	97 mnd	Ingen forskjell ⁶	Ingen forskjell ⁶
IES	Tam 2-3 y → Letro 2-3 y	81 mnd	0.81 (0.71-0.92) ⁷	0.86(0.75-0.99)
ABCSG/ARNO	Tam 2 y → Ana 3 y	28 mnd	0.60 (0.44-0.81) ⁸	- ⁹
MA17	Tam 5 y → Letro 5(3) y	34 mnd	0.37 (0.23-0.61)	0.30(0.17-0.53)

¹95 % konfidensintervall. DFS = disease free survival.

²OS = overall survival.

³Hazard ratio for kun hormonreseptor positive pasienter 0.86 (0.78-0.95)

⁴Intention to treat resultater. Hazard ratio med "inverse probability of censoring weighting (IPCW) to account for selective crossover to letrozole" viser resultater i ytterligere favør av letrozol.

⁵To armer ble testet: Letrozol i to år etterfulgt av tamoxifen i 3 år og tamoxifen i 2 år etterfulgt av letrozol i 3 år.

⁶Letrozol i to år etterfulgt av tamoxifen i 3 år, tamoxifen i 2 år etterfulgt av letrozol i 3 år og letrozol i 5 år viste ingen signifikante forskjeller i DFS eller OS.

⁷Breast cancer free survival er analysert.

⁸ABCSG8 (alene) er oppdatert med 60 mnd follow up, med følgende resultater: Recurrence free survival: HR 0.80 (0.63-1.01). Distant relapse-free survival (exploratory analysis) HR, 0.78; 95% CI, 0.60 to 1.00.

⁹Hazard ratio for overall survival ikke oppgitt, overlevelsesanalyser viser ikke signifikant forskjell, men flere døde i 5 års tamoxifenarmen (p=0.16)

Den absolutte effekt på residivhyppighet i studiene ligger mellom 2.6 % og 6 % i favør av AI armene. *Det er ikke mulig å sammenligne verken hazard ratios eller absolutte forskjeller mellom studier hvor AI er introdusert på forskjellige tidspunkter, da pasientutvelgelsen er klart forskjellig ved disse studiedesignene.* Det er foreløpig begrenset observasjonstid for de fleste av studiene.

På grunn av manglende langtidsobservasjon er det likevel fremdeles ikke avklart i hvilken grad den bedre sykdomsfrie overlevelse vil avtegne seg i overall survival.

Ut i fra de foreliggende data kan vi kun registrere forskjellig hyppighet av følgende alvorlige bivirkninger:

Bivirkning	Favør av	Studie som signifikant støtter dette
Tromboemb. Sykdom	AI	ATAC, IES, ARNO/ABCSG
Endometrie cancer	AI	ATAC, BIG1 98
Cerebrovasculære events	AI	ATAC
Cardiale events	Tam	BIG 1 98

Når det gjelder andre viktige bivirkninger registreres forskjellig hyppighet av følgende:

Bivirkning	Favør av	Studie som signifikant støtter dette
Hetetokter	AI	ATAC, BIG1 98
Vaginal blødning	AI	ATAC, IES, BIG1 98, MA17 ¹
Artralgi	Tam	BIG1 98, IES, ATAC, MA17 ¹
Frakturer	Tam	ATAC, IES, BIG1 98, ARNO/ABCSG

¹For MA17 er kontrollarmen placebo, ikke tamoxifen

Status for AI i adjuvant situasjon er således:

1. Klare effekter på DFS i alle sammenligninger
2. Effekt på systemisk DFS (vist i flere av studiene)
3. Effekt på OS i noen av studiene
4. Sekvensiell behandling (tamoxifen etterfulgt av AI eller AI etterfulgt av tamoxifen) gir sammenlignbare resultater med AI alene.
5. Fremdeles ikke avklart langtidseffekter
6. Reduksjon av enkelte viktige bivirkninger
7. God tolerabilitet, men frakturrisiko og økt hyppighet av artralgi

Det er nylig presentert ytterligere resultater fra BIG 1-98 studien (som inkluderte totalt 8010 pasienter) (184). Denne studien var fire-armet (5 års tamoxifen armen og 5 års letrozole armen er allerede publisert tidligere) og inneholdt også en tredje arm med tamoxifen i 2 år etterfulgt av letrozole i 3 år og en fjerde arm med letrozole i 2 år etterfulgt av tamoxifen i 3 år. Det er nå rapportert overlevelseshdata for disse armene med sammenligning mot letrozole i fem år. I tillegg er øvrige resultatene oppdatert etter 76 mnd median FU. Resultatene viser at letrozole i 5 år, sammenlignet med tamoxifen i 5 år, gir redusert risiko for tilbakefall (HR 0.88, CI 0.78-0.99, ITT, p=0.03) og grensesignifikant for total død (HR 0.87, CI 0.75-1.02, ITT, p=0.08). Sammenligning av tamoxifen i 2 år etterfulgt av letrozole i 3 år versus letrozole i 5 år viser en liten (ikke-signifikant) reduksjon i risiko for tilbakefall og død ved letrozole i 5 år. Sammenligning av letrozole i 2 år etterfulgt av tamoxifen i 3 år versus letrozole i 5 år, viser at resultatene er like gode. Studien støtter bruk av letrozole fra dag 1 av den adjuvante behandling, men finner ingen forskjell mellom deretter (etter 2 år) å benytte tamoxifen i 3 år og å fortsette med letrozole i ytterligere 3 år.

Reseptorstatus og Her-2 status og Ki67 ekspresjon skal alltid analyseres. Hormonreseptor negative pasienter har ikke nytte av adjuvant endokrin behandling.

7.2.1 **Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom**

Hva oppfattes som hormonreseptor positivt?

I tråd med internasjonal konsensus (172) endres grensen for østrogenreseptor (ER) positivitet til tilstedeværelse av ER ekspresjon uavhengig av andel positive celler (praktisk cut off $\geq 1\%$). Ved komplett ER negativitet, vil PgR ekspresjon $\geq 10\%$ også gjøre at tumor oppfattes som hormonreseptor positiv. Men hormonreseptorundersøkelse bør da gjentas for å utelukke falskt positivt resultat.

Anbefalinger premenopausale kvinner:

Behandlingen starter opp etter at adjuvant kjemoterapi er avsluttet. Behandling med tamoxifen 20 mg x 1 daglig i 5 år anbefales til premenopausale kvinner. Evidensnivå A. Ved residiv i behandlingsperioden senones preparatet.

Bivirkningene er vanligvis moderate. Hyppigst rapporteres kvalme, abdominelt ubehag og hetetokter. Tabletter kan da forsøksvis tas om kvelden. Andre bivirkninger er vaginalblødninger (også ved senonering), lett vektøkning, kolpitt og pruritus vulvae. Ca 50 % av kvinnene kan miste menstruasjonen (obs. graviditet må unngås), 20 % får uregelmessig menstruasjon og 30 % beholder en normal menstruasjon ved hormonell behandling alene. Dette vil være avhengig av kvinnens alder, yngre kvinner vil ha større tilbøyelighet til å opprettholde menstruasjonen enn kvinner som er nær menopausen. Tamoxifen medfører en liten økt risiko for dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). I tillegg er det en økt risiko for endometrie-cancer. Det anbefales årlig gynekologisk undersøkelse under tamoxifenbehandlingen.

Dersom pasienter motsetter seg å benytte kjemoterapi, vil et alternativ for disse pasientene være goserelin injeksjoner i 3 år, - tillegg til tamoxifen i 5 år. Det mangler ennå sikre data på hvordan effekten av denne kombinasjonen er i forhold til bruk av kjemoterapi etterfulgt av tamoxifen (185).

”Extended” adjuvant behandling:

Det er i løpet av siste året publisert resultater fra to store randomiserte studier (ATLAS og aTTom) som har testet adjuvant bruk av tamoxifen i 10 år vs 5 år (186;187). I tillegg er det gjort en metaanalyse av disse studiene (187). Resultatene viser at bruk av tamoxifen i 10 år gir 3-4 % absolutt reduksjon i tilbakefall (relativ risiko 0.75 for ATLAS, 0.85 for aTTom), og 2-3% redusert risiko for brystkreftdød (relativ risiko i metaanalysen 0.75). Totaldødelighet var også redusert i ATLAS studien og i metaanalysen. Det var ingen forskjell i all død uten tilbakefall, men dødelighet av endometrie-cancer økte fra 0.2 % til 0.4% ved bruk av tamoxifen i 10 år (ATLAS studien).

I tillegg ble det nylig publisert nye resultater fra MA17 studien som randomiserte pasientene mellom letrozol og placebo, etter 5 års tamoxifen. Pasienter som var premenopausale på diagnosetidspunktet ble sammenlignet med de postmenopausale, og det ble funnet bedre nytte av letrozol hos de som var premenopausale på diagnosetidspunktet (MERK: alle pasientene måtte ha postmenopausal status for å kunne bli randomisert mellom placebo og letrozol). Hazard ratio for tilbakefall for premenopausale ved letrozol sammenlignet med placebo var 0.16 (0.11-0.55), (188).

NBCG mener disse resultatene gir grunnlag for utvidet endokrin behandling på følgende måte (Evidensnivå A)

Anbefalinger for ”extended” adjuvant behandling:

- **Pasienter under 40 år ved oppstart av den endokrine behandling kan tilbys 10 års tamoxifenbehandling, dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette.**
- **Pasienter ≥ 40 år som er postmenopausal etter 5 år med tamoxifen bør tilbys aromatasehemmerbehandling i 3-5 år (kontroll av hormonverdier hver 2 mnd i et halvt år er nødvendig). Ved perimenopausal status benyttes tamoxifen, eventuelt senere etterfulgt av AI dersom pasienten blir postmenopausal.**
- **Pasienter ≥ 40 år som er premenopausal etter 5 år med tamoxifen kan tilbys ytterligere 5 års tamoxifenbehandling, dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette.**

Grunnlaget for å anføre bruk av aromatasehemmerbehandling i 3-5 år er følgende: MA17 studien nevnt over benyttet 5 års behandling med letrozol. Basert på alle de adjuvante aromatasehemmerstudiene er internasjonalt konsensus at adjuvant endokrin behandling hos postmenopausale bør inkludere aromatasehemmer i minimum 2-3 år av en 5 års adjuvant behandlingsperiode. Tolerabilitet og absolutt nytteverdi kan bidra til valg av behandlingsslengde.

Anbefalinger postmenopausale kvinner:

Dersom det er aktuelt med adjuvant kjemoterapi, startes hormonbehandlingen opp etter at kjemoterapien er avsluttet. Evidensnivå A.

Data fra både ATAC og BIG1-98 (se tidligere) viser klare effekter på sykdomsfri overlevelse ved å gi aromatasehemmer i 5 år fra dag 1 (sammenlignet med tamoxifen), og i BIG 1-98 er det også rapportert effekt på totaloverlevelse. Det er internasjonal konsensus på at adjuvant endokrin behandling i de fleste tilfellene bør inkludere en aromatasehemmer (172;175). Resultatene fra BIG 1-98 studien gir grunnlag for å benytte aromatasehemmer og tamoxifen i sekvens eller å benytte aromatasehemmer i 5 år. Slik behandling sidestilles effektmessig. Vurderingen av hva som bør benyttes i det enkelte tilfelle, kan være avhengig av bivirkningssituasjon, økonomi eller andre forhold.

Anbefalinger:

NBCGs anbefaling ved indikasjon for adjuvant endokrin behandling er følgende:

- **Aromatasehemmer i 2 år etterfulgt av tamoxifen i 3 år, eller**
- **Aromatasehemmer i 5 år**

Calcium/VitD₃ (1000 mg/800 IE daglig) skal i utgangspunktet gis til alle som står på AI (for eksempel Calcigran forte tyggetabletter).

Tilleggsopplysninger:

- Kvinner som allerede har stått på tamoxifen i 2 til 5 år, skal også skifte over til AI i 3 år.
- Kvinner som har gjennomført 5 år med tamoxifen og som har hatt en behandlingsfri periode, tilbys ikke videre behandling med AI. Der hvor pasienter i en slik situasjon selv tar opp spørsmålet og er sterkt motivert for aromatasehemmer, bør de informeres om sjansen for effekt og bivirkninger av behandlingen. Hvis pasienter etter dette fremdeles ønsker slik behandling, kan det imøtekommes..
- Kvinner som er disponert for DVT eller LE, bør få AI fra umiddelbart etter kirurgi eller kjemoterapi.
- Kvinner som får DVT eller LE under pågående tamoxifenbehandling, bør skifte over til AI.
- I tilfeller hvor det ikke er aktuelt å benytte aromatasehemmer i 2-3 år, kan det være grunnlag for å vurdere utvidet andjuvant behandling med tamoxifen i totalt 10 år (se "Premenopausale kvinner).

Det er ennå ikke publisert data fra sammenlignende (head to head) studier av aromatasehemmerne. Selv om grunnlaget for dagens anbefaling er resultater fra BIG1-98 studien (letrozole), kan ikke de data som til nå foreligger med sikkerhet avklare innbyrdes effekter i adjuvant situasjon. Dette gjør at NBCG ikke vil gi ytterligere spesifikk anbefaling om bruk av et preparat fremfor et annet.

Aktuelle preparater er:

- Anastrozol (Arimidex) 1 mg daglig
- Exemestan (Aromasin) 25 mg daglig
- Letrozol (Femar) 2.5 mg daglig

Det henvises for øvrig til Felleskatalogen for indikasjonsstilling og refusjonsregler for de enkelte AI.

For oversikt over de viktigste bivirkninger ved bruk av AI, se tidligere i kapitlet. Følgende forholdsregel gjelder for alle som benytter AI i adjuvant sammenheng:

Bentetthetsmåling

I forbindelse med oppstart av behandling med AI skal det gjøres bentetthetsmåling (DEXA-scan). Dette gjentas etter 1 år og deretter hvert 2. år. Evidensnivå B. Dersom det er indikasjon for å gi zoledronsyre som adjuvant behandling (se senere), vil grunnlaget for å gjøre bentetthetsundersøkelser knyttet til overvåking av effekten av aromatasehemmer på ben falle bort. Dette betyr at bentetthetsmålinger først og fremst er aktuelt for pasienter mellom 50 og 55 år (nedre grense for å gi zoledronsyre som adjuvant behandling er 55 år). Ved indikasjon for bentetthetsmålinger anbefales følgende:

- Osteoporose og meget uttalt osteopeni på et hvilket som helst tidspunkt under pågående AI tilsier bruk av bisfosfonat
- Lett til moderat osteopeni ved oppstart tilsier ny vurdering ved bentetthetsmåling om ett år. Ved fall i BMD på $\geq 10\%$ bør bifosfonat oppstartes

Det er publisert en metaanalyse som omhandler toksisitet ved aromatasehemmer sammenlignet med tamoxifen (189). Konklusjonen av studien er at bytting ("switch" mellom aromatasehemmer og tamoxifen (2-3 år med hvert medikament) kan gi den beste balansen mellom effekt og toksisitet. Man skal være bevisst bruken av både aromatasehemmer og tamoxifen. Bivirkningsvurdering bør skje både i forbindelse med oppstart av behandlingen og i forløpet av behandlingen, slik at utforming av den endokrine behandling tar hensyn til disse forhold.

Definisjon av postmenopausal:

Alle med alder > 55 år.

Pasienter mellom 50 og 55 år som har hatt amenorré > 1 år før diagnose.

Pasienter mellom 50 og 55 år som får tamoxifen i 2 år og ikke har hatt menstruasjon i denne perioden. Det skal da sjekkes FSH/LH status etter 2-3 måneders AI bruk. Det er rapportert at pasienter med kjemoterapiindusert amenorré kan få indusert ovarial østrogenproduksjon ved oppstart av AI. Dette tilsier forsiktighet jo lavere alderen er, og gjør at gjentatt FSH/LH og østradiol analyse kan være ønskelig (190). Der hvor det er tvil om sikker postmenopausal status, tross disse forholdsregler, kan goserelin benyttes i tillegg til AI.

7.3 Ikke-hormonell behandling

7.3.1 Kjemoterapi

Det finnes en rekke kjemoterapieregimer i bruk ved adjuvant behandling. Bruk av kombinasjon av flere cytostatika er vist å være mer effektivt enn bruk av ett enkelt cytostatikum (164). I litteraturen skilles det grovt mellom kurer som benytter kombinasjonen av cyclofosamid, metotrexate og fluorouracil (CMF), antracyclin-holdige kurer (i form av moderat doserte eller høyt doserte kurer (AC, FEC, FAC, EC) og kurer som inkluderer taxaner (paclitaxel eller docetaxel) enten samtidig med eller i sekvens med antracyclin-holdig kjemoterapi. Det benyttes forskjellig dosenivå og også forskjellig behandlingslengde innenfor disse hovedgrupper. Sammenlignende studier av cirka 6 mnd behandling med antracyclin-holdig polykjemoterapi mot samme lengde CMF behandling viser en 16 % relativ reduksjon i risiko for død (164). Adjuvant kjemoterapi i 4-6 mnd anses å være adekvat behandlingslengde. Sett under ett antyder EBCTCG overview analysen hazard ratio for residiv og død for aldersgruppen ≥ 70 år i samme område som for 60-69 år (henholdsvis 0.87/0.88 for sykdomsfri overlevelse/død), men det er få pasienter som er inkludert i denne aldersgruppen og konfidensintervallene passerer 1.0 (191). Pasienter over 70 år har ikke nødvendigvis en bedre prognose enn yngre eller en biologisk forskjellig tumor fra yngre (192) og denne aldersgruppen er det er klare grunnlag for effekt av kjemoterapi for hormonreseptor negative pasienter og lymfeknutepositive pasienter (191;193).

Antracyclin-holdige kurer med høyere epirubicindose eller mer dose-tett behandling (14 dagers intervall i stedet for 3 ukers intervall) gir bedret overlevelse i høyrisikogrupper (194-196). Det rapporteres forskjellig nytte av intensivert kjemoterapi hos hormonreseptor positive og hormonreseptor negative pasienter. Hormonreseptorpositive pasienter har lite eller usikker nytte av mer intensivert kjemoterapi mens hormonreseptor negative pasienter kan oppleve en betydelig bedring i prognosen (196;197). Analysen av Her-2 status innenfor randomiserte studier har vist at HER2 amplifikasjon/overekspressjon er assosiert med bedre effekt av mer intensivert antracyclin-holdig kjemoterapi (198;199). Dette støttes også av en mindre neoadjuvant studie, som viser betydelig forskjell i responsrate ved høydosert FEC sammenlignet med moderat dosert FEC for de Her-2 positive, mens en slik forskjell ikke ble observert hos Her-2 negative (200).

En rekke kliniske studier har testet ut effekten av å legge til taxaner (paclitaxel og docetaxel) i adjuvant behandling, for det meste hos lymfeknute positive pasienter. En Cochrane review om taxaner i adjuvant (201) konkluderte blant annet med følgende:

- 19 % relativ bedring i både sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse ved bruk av taxaner (median 5 års FU)
- Ingen forskjell i effekter innen subgrupper, men ikke utført analyse mot reseptorstatus og HER2 status
- Ingen sikre opplysninger om optimal dosering eller "regime"

Den siste EBCTCG overview analysen viser en *gjennomsnittlig* 1/3 reduksjon i

død av brystkreft ved optimal bruk av dagens tilgjengelige kjemoterapi (163).
Bruk av taxan i sekvens med antracyclinholdig kjemoterapi gir 14% reduksjon i brystkreftdød (RR 0.86) sammenlignet med lavere doserte antracyclinhodlige regimer, mens det ikke er funnet signifikante forskjeller dersom det sammenlignes med non-taxan regimer (som inkluderer antracyclin) hvor det er benyttet like mange kurer som i taxan-armen (163).

Kjemoterapi og subgrupper:

BCIRG001 studien (TAC vs FAC) har vist effekter ved tillegg av docetaxel uavhengig av hormonreseptorstatus (202), noe som er videre rapportert om i en samleanalyse av PACS01 og BCIRG001 studien (203). Men der hvor det er utført analyser på subgruppenivå som inkluderer HER2 analyse/Ki67 i tillegg til hormonreseptorstatus, kan det oppsummeres følgende effekter av å legge til taxaner til antracyclinholdig kjemoterapi (204-206):

- Bedret overlevelse
 - for hormonreseptor-negative pasienter
 - for HER2 positive pasienter (grensesignifikant)
 - for hormonreseptor-positive pasienter med >14 % Ki67 positive celler (gjennomsnitt) (BCIRG001) eller ≥20 % Ki67 positive celler (gjennomsnitt) (PACS01) i tumor
- Ingen overlevelsesforskjell
 - for HER2-negative ER positive pasienter med <14 % Ki67 positive celler (gjennomsnitt) (BCIRG001) eller ER positive pasienter med <20 % Ki67 positive celler (gjennomsnitt) (PACS01) i tumor

St Gallen konsensus 2013 konkluderer med at det er forskjellig indikasjon for bruk av kjemoterapi avhengig av hvilken av følgende subtyper av brystkreft som foreligger (som best kan klassifiseres ved hjelp av molekylære genprofiler):

- Luminal A (sterkt HR positiv HER2 positiv med lav proliferasjon)
- Luminal B (HR positiv HER2 positiv eller HR positiv HER2 negativ Ki67 høy/PgR neg/lav)
- Erb-B2 overexpression type (HER2 positive non-luminal: HR negativ HER2 positiv)
- Basal like (Trippel negativ: HR negativ HER2 negativ)

Følgende anbefaling om bruk av adjuvant systemisk behandling er publisert fra dette møtet (174):

Table 3. Systemic treatment recommendations

'Subtype'	Type of therapy	Notes on therapy
'Luminal A-like'	Endocrine therapy is the most critical intervention and is often used alone.	Cytotoxics may be added in selected patients. Relative indications for the addition of cytotoxics accepted by a majority of the Panel included: (i) high 21-gene RS (i.e. >25), if available; (ii) 70-gene high risk status, if available; (iii) grade 3 disease; (iv) involvement of four or more lymph nodes (a minority required only one node). The Panel was almost equally divided as to whether young age (<35 years) <i>per se</i> was an indication to add cytotoxics. Studies suggest a wide geographical divergence in the threshold indications for the inclusion of cytotoxics for the treatment of patients with luminal disease [96].
'Luminal B-like (HER2 negative)'	Endocrine therapy for all patients, cytotoxic therapy for most.	
'Luminal B-like (HER2 positive)'	Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine therapy	No data are available to support the omission of cytotoxics in this group.
'HER2 positive (non-luminal)'	Cytotoxics + anti-HER2	Threshold for use of anti-HER2 therapy was defined as pT1b or larger tumour or node-positivity.
'Triple negative (ductal)'	Cytotoxics	
'Special histological types' ^a A. Endocrine responsive B. Endocrine non-responsive	Endocrine therapy Cytotoxics	Adenoid cystic carcinomas may not require any adjuvant cytotoxics (if node negative).

^aSpecial histological types: endocrine responsive (cribriform, tubular and mucinous); endocrine non-responsive (apocrine, medullary, adenoid cystic and metaplastic).

Det kan bemerkes at det ikke er anbefalt generelt grunnlag for bruk av kjemoterapi til pasienter med luminal A subtype, men bør ses i lys av tumorvolum, riskikovurdering for øyng og pasientpreferanse. Selv om EBCTCG metaanalysene ikke inneholder nok informasjon til å subklassifisere, taler siste overview analyse for at det er meget liten effekt av kjemoterapi hos Luminal A lignende brystkreft med lavt tumorvolum (163;174).

NBCG konkluderer med at antracyclin-holdig kjemoterapi (Vårligvis FEC) danner generell basis for adjuvant kjemoterapi i Norge. Økt dose av antracyclin bør gis til HER2 positive pasienter. I tillegg er det spesielt grunnlag for å legge til taxaner til pasienter med HER2 positive tumores, trippel negative eller Luminal B tumores med høy proliferasjon eller stort tumorvolum.

Det er foreløpig ingen sikker dokumentasjon for forskjell i effekt ved de to typer taxan som er tilgjengelig, eller om dette skal gis i sekvens eller samtidig med antracyclin (207). Men en nylig publisert studie (BIG 02-98) indikerer at sekvensiell behandling kan gi bedring i DFS i forhold til samtidig bruk (208).

Anbefalinger

Basert på en helhetsvurdering av de tilgjengelige adjuvante kjemoterapistudier og den voksende molekylærgenetiske kunnskap mener NBCG at indikasjon for kjemoterapi og valg av type kjemoterapi bør besluttes ut i fra subtypeklassifikasjon av brystkreftsvulsten, i tråd med anbefalingene fra St Gallen (174), i tillegg til vurdering i forhold til histologisk grad og pTpN stadium.

Selv om den sikreste subklassifisering kan gjøres med genprofil analyser, erkennes det at disse ikke er generelt tilgjengelige ennå, og kombinasjonen av hormonreseptorstatus, Ki67 status og HER2 status kan benyttes som surrogat. Ved tvil om grunnlag for kjemoterapi kan for eksempel Oncotype Dx analyse bidra til å sannsynliggjøre nytte.

Anbefalinger:

Ut i fra dette er NBCGs anbefaling av adjuvant behandling i tråd med den tabellariske oversikt nedenfor (konferer også fotnoten i tabellen for ytterligere bakgrunn for anbefalingene).

Der det er indikasjon for taxan, bør det tilbys sekvensiell behandling med 4 FEC kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling (i kombinasjon trastuzumab ved HER2 positivitet, konferer under).

Betraktninger knyttet til bruk av Ki67 i beslutningsgrunnlaget for bruk av kjemoterapi (se tabellarisk oversikt for komplett oversikt):

- **Hotspot Ki67 ≥ 30 % (analysert på operasjonspreparat) gir grunnlag for å gi kjemoterapi i form av 4 FEC kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling.**
- **Ved hotspot Ki67 verdi <30 % bør beslutning om bruk av kjemoterapi basere seg på andre tumorkarakteristika og sykdomsstadium. For HR positive HER2 negative pasienter hvor det er grunnlag for kjemoterapi for øvrig, vil tillegg av taxan først og fremst være aktuelt for pasienter med Grad 3 tumores med mer omfattende spredning i axilla (pT2-3).**
- **Hotspot Ki 67 verdi <15 % hos HR positive $\geq 50\%$ HER2 negative Grad 1-2 pN0-1 pasienter identifiserer en undergruppe hvor bruk av adjuvant kjemoterapi kan utlates.**
- **Ki67 benyttes vanligvis ikke til vurdering av behandlingsopplegg ved HER2 positiv sykdom.**

Ved indikasjon, bør i utgangspunktet den skisserte adjuvante kjemoterapi gis opp til minimum 75 års alder. Men det anbefales ikke å benytte høy alder alene som grunn for å utelate bruk av kjemoterapi (209). Dette gjelder spesielt for trippel negative og HER2 positive. Ved alder over 70-75 år må behandling med kjemoterapi vurderes nøye i forhold til komorbiditet og leveutsikter - og individuell tilpasning av behandlingsopplegget kan være nødvendig. Det anbefales spesiell årvåkenhet for eventuell kardiovaskulær morbiditet. MUGA eller EKKO bør benyttes på liberal indikasjon.

MUGA eller EKKO cor bør uavhengig av alder tas av pasienter som skal ha høydose FEC (FEC100). Dette for best mulig å avdekke cardial status og tolerabilitet av behandlingen.

7.3.2 Trastuzumab

Pasienter med tumores med HER-2 amplifikasjon/overekspresjon (dvs

pasienter med IHC 3+ eller FISH-positive) har et mer aggressivt sykdomsforløp (166;167). Blokkering av aktivitet overført gjennom Her-2 (knyttet til reseptorens tyrosin kinase aktivitet) har vært forsøkt påvirket gjennom bruk av det humaniserte monoklonale antistoffet trastuzumab. Etter å ha påvist betydelige objektive responser ved kombinasjon med kjemoterapi i metastatisk situasjon har effektene av tillegg av trastuzumab i adjuvant behandling vært utprøvet. Resultatene fra 4 store randomiserte undersøkelser foreligger (168-170). Studiene har vurdert effekten av trastuzumab benyttet i totalt ett år, oppstartet enten i kombinasjon med taxanbasert behandling (NCCTCG-N9831/NSABP B31) eller etter avsluttet kjemoterapi (HERA/BIG01-01 studien). Studiene har inkludert både lymfeknute positive og lymfeknute negative pasienter. Studiene har ennå kort observasjonstid, noe som understreker at overlevelseshdata og toksisitetsdata fremdeles ikke er konklusive. HERA studien inneholdt også en to års behandlingsarm, men resultatene fra denne er ennå ikke publisert. Effektene av trastuzumab i adjuvant behandling av brystkreft har vært gjennomgått av Kunnskapssenteret i 2006 hvor konklusjonen er at trastuzumab viser en klar høy signifikant effekt på sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten gjenspredning versus kjemoterapi alene (210). Studiene viser en cirka 50 % reduksjon i risiko for tilbakefall ved bruk av trastuzumab. De fleste av residivene er fjernmetastaser. Den absolutte forskjell i sykdomsfri overlevelse er mellom 7.5 og 8.4 % etter 2 år og mellom 11.0 og 19.0 % etter 4 år. Studiene som har kombinert bruk av taxan og trastuzumab har de største reduksjoner i hazard ratio (211). Trastuzumab var assosiert med en økt forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser (0.5– 4 % versus 0-1.0 % i kontrollgruppen). Det er kjent at behandlingen kan gi asymptomatisk nedgang i hjertefunksjonen, som ved god overvåking kan føre til normalisering ved tidlig seponering av medikamentet. En mindre studie har rapportert at 9 ukers trastuzumab-behandling kombinert med kjemoterapi gir reduksjon i risiko for tilbakefall av tilsvarende størrelse som for de over 12 uente studier. Relevansen av denne studien forventes til etter at data fra to års behandling med herceptin foreligger.

Anbefaling

NBCG anbefaler at kombinasjonen av taxan og trastuzumab er det generelle utgangspunktet for behandling av HER2 positive.

7.3.3 *Bruk av bisfosfonat*

Det er publisert/presentert data fra flere studier som har funnet gunstige effekter av å benytte spesielt zoledronsyre som del av adjuvant behandling ved brystkreft dersom det foreligger postmenopausal status. Alle, bortsett fra en studie (E-ZO-FAST), viser dette (212-218).

Gnant et al (ABCSG12) fant både bedret DFS og OS for premenopausale pasienter som kun fikk adjuvant endokrin behandling (ingen kjemoterapi, god prognosegruppe), men hvor denne behandlingen inkluderte både goserelin og enten tamoxifen eller anastrozole (219;220). Azure studien, som også inkluderte bruk av kjemoterapi til de fleste av pasientene, samt endokrin behandling til alle de ER positive (cirka 80 %), viste ingen effekt av

zoledronsyre dersom alle pasientene ble analysert (213). På ASCO2012 ble det presentert ytterligere resultater fra denne studien, som viste at sikkert postmenopausale pasienter (definert i studien som 5 år uten menstruasjon) hadde signifikant nytte av zoledronsyre, dette gjelder både for invasiv DFS (HR 0.75) og OS (HR 0.76). Derimot var det ugunstige effekter av å benytte zoledronsyre på pre/perimenopausale pasienter. Dette var som følge av økt risiko for ekstraossøse metastaser hos premenopausale (HR 1.32). Hos postmenopausale beskyttet zoledronsyre for slike metastaser (HR 0.70). Det synes ikke å være noen forskjell mellom post- og premenopausale pasienter i effektene av zoledronsyre på å hindre benmetastaser. To metaanalyser av effektene av zoledronsyre/bisfosfonater ble også presentert på ASCO2012, hvor det ble funnet at zoledronsyre reduserte risikoen tilbakefall med 19-24 % hos postmenopausale pasienter (221;222).

Anbefalinger:

For postmenopausale pasienter foreligger det nå god samlet dokumentasjon for at zoledronsyre gir adjuvante tilleggseffekter. Denne gruppen får også regelmessig aromatasehemmere, som gir negativ effekt på bentetthet. NBCG anbefaler derfor:

Zoledronsyre 4 mg. i.v. hver 6. måned i 5 år hos sikkert postmenopausale pasienter ≥55 år hvor det er indikasjon for systemisk adjuvant behandling. Behandlingen gjennomføres i regi av onkolog ved de avdelinger som gir adjuvant kjemoterapi. Tidspunktet for oppstart av zoledronsyre ved primært operabel brystkreft innen 6 måneder etter operasjon (pragmatisk oppstartstidspunkt). Det anbefales ikke en absolutt aldersgrense for bruk av zoledronsyre, men bør i utgangspunktet gi opp til minimum 75 års alder. Ved alder over 70-75 år må det vurderes mulighetlig nytte ut i fra komorbiditet og forventede leveutsikter.

Denne behandlingen sikrer optimal benhelse og bidrar til redusert tilbakefallshyppighet. Pasienter som mottar zoledronsyre som del av adjuvant behandling trenger ikke å gjøre rutinemessige bentetthetsundersøkelser. Tannhelse må være avklart før oppstart. Dersom det foreligger aktive tannproblemer eller det er planlagt tannkirurgi bør ikke zoledronsyre gis. Blodprøver anbefales minst 1 gang i året. Det anbefales ikke å gi zoledronsyre hvis kreatininverdien er over 1.5 ganger øvre normalverdi (213).

7.4 Oversikt over anbefalt behandling

Basert på overstående gjennomgang anbefaler NBCG adjuvant systemisk behandling i tråd med følgende tabellariske oversikt (kfr også fotnote):

Hoved-gruppe	Subgruppering ved undersøkelser av tumor	Ytterligere subgruppering	Type terapi	Kommentar	Terapikategori
HR+ HER2-	Alle følgende karakteristika til stede: HR+≥10% og Hotspot Ki67<30% og pN0-1	pT1a-b pN0	Ingen behandling	Ved G3 og <35 år bør endokrin behandling vurderes	Generelt meget liten absolutt nytte av behandling
		pT1c pN0 grad 1	Ingen behandling		Generelt meget liten absolutt nytte av behandling
		HR+≥50% og en av følgende: 1) pT2 pN0 og grad 1 2) pN1 og grad 1 3) pT1c-T2 pN0 og grad 2 og Ki67<15% 4) pN1 og grad 2 og Ki67<15%	Kun endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjernerstein: Endokrin behandling
		pT1c-pT2 pN0 eller pT1-2 pN1, med en av følgende: 1) Grad 3 2) Grad 2 og Ki67 ≥15-<30% 3) HR+ ≥10-<50%	FEC60 x 6 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjernerstein: Endokrin behandling Kjemoterapi til nytte
	Alle følgende til stede: HR+≥10% og Hotspot Ki67<30% og pN2-3 og grad 1-2		FEC60 x 6 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjernerstein: Endokrin behandling og kjemoterapi
HR+ HER2+	Alle følgende til stede: HR+ 1-10% og Hotspot Ki67 <30% og pN0-1		FEC60 x 6 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjernerstein: Kjemoterapi. Endokrin behandling til nytte
	En av følgende til stede: 1) Hotspot Ki67 ≥30% eller 2) Grad 3 og pN2-3 eller 3) HR+ ≥1-<10% og pN2-3		FEC60 x 4 →taxan etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjernerstein: Optimalisert kjemoterapi Endokrin behandling til nytte
			FEC100 x 4 →taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjernerstein: Optimalisert kjemoterapi med HER2-rettet behandling Endokrin behandling
HR- HER2+			FEC100 x 4 →taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Optimalisert kjemoterapi med HER2-rettet behandling
HR- HER2-	Begge følgende til stede: Hotspot Ki67 <30% og pN0		FEC60 x 6 Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Kjemoterapi
	pN1 med begge følgende: Hotspot Ki67 <30% og Grad 1-2		FEC60 x 6 Zoledronsyre ved alder ≥55år		Kjemoterapi
	Hotspot Ki67 ≥30%		FEC60 x 4 →taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Optimalisert kjemoterapi
	Begge følgende til stede: pN1 grad 3 (uavhengig av Ki67)		FEC60 x 4 →taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år		Optimalisert kjemoterapi
	pN2-3 (uavhengig av andre faktorer)		FEC60 x 4 →taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år		Optimalisert kjemoterapi

Spesifikasjoner/kommentarer til retningslinjene.

Metastaseutredning: Lymfeknute-positive pasienter som enten har én eller flere positive eller trippel negative bør metastasescreenes, dersom dette ikke nevneværdig forsker tidspunkt for behandlingsstart.

Hormonreseptorstatus: Dersom ER er negativ og PR er positiv, bør reseptorundersøkelsene gjentas for å avdekke med sikkerhet om endokrin behandling er aktuelt. PgR positivitet/ER negativitet er sjelden og oftest uttrykk for falsk positivitet (for PR) eller falsk negativitet (for ER).

Ki67 analyse: Ki67 proliferasjonsindeks (estimeres som % Ki67 positive celler i hot spot) benyttes for å skille spesielt mellom Luminal A of Luminal B subtyper av brystkreft (ER positive subtyper), men hvor det også er viktig å benytte analysen for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ brystkreft. Hotspot Ki67 ≥30% gir grunnlag for å gi kjemoterapi i form av FEC kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling. Ved hotspot Ki67 verdi <30% bør beslutning om bruk av kjemoterapi basere seg på andre tumor karakteristika og sykdomsstadium. Hotspot Ki67 verdi <15% hos pasienter hvor tumor er både Grad 1-2 og HR positiv ≥50%, og HER2 negativ, identifiserer en undergruppe hvor bruk av adjuvant kjemoterapi kan utelates.

Endokrin behandling:

- Endokrin behandling < 55(50) år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 i 5 år.
- Endokrin behandling ≥ 55 (50) år: Ett av følgende: Aromatasehemmer (AI, anastrozole 1 mg x 1 eller letrozole 2.5 mg x 1) i 2 år etterfulgt av Tam i 3 år eller AI i 5 år. Mellom 50-55 år avgjør menopausal status om endokrin behandlingssopplegg for < 55 eller ≥55 år kan benyttes. Endokrin behandling oppstartes etter at kjemoterapi er avsluttet. Der hvor Tam er utvalgt i >2-<5 år, bytt til AI i 3 år. VitD/Calsium bør benyttes sammen med AI.
- Det er grunnlag for å vurdere utvidet adjuvant behandling av premenopausale pasienter <50 år etter gjennomført 5 år med tamoxifen, enten i form av tamoxifen i 5 år (for pasienter <40 år eller premenopausal status og alder mellom 40 og 50 år) eller AI i 5 år (for pasienter mellom 40 og 50 år, dersom postmenopausal status ved start utvidet adjuvant behandling). Ved perimenopausal status benyttes tamoxifen, eventuelt senere etterfulgt av AI dersom pasienten blir postmenopausal.

Bentetthetsundersøkelser ved bruk av AI: Dersom ikke zoledronsyre benyttes som adjuvant behandling, bør det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år inntil avslutning av AI.

Zoledronsyre: Zoledronsyre gis i.v. i dosering 4 mg hver 6. måned ved avdeling som vanligvis gir kjemoterapi. Behandlingslengde 5 år.

Behandlingen er kun aktuell for sikkert postmenopausale pasienter ≥55 år som skal gjennomføre systemisk adjuvant behandling. Tannstatus bør vurderes før oppstart av behandlingen.

Kjemoterapi/immunoterapi:

- FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin doseres til 60 mg/m². FEC100: Epirubicin doseres til 100 mg/m².
- Ved indikasjon for taxan: Docetaxel 100 mg/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m² hver uke x 12.
- Ved HER2 positiv status og indikasjon for kjemoterapi: Trastuzumab (Herceptin) infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart ca 3 uker etter avsluttet FEC og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Gi trastuzumab parallelt med taxan. Gjør LVEF måling før oppstart av FEC, før oppstart av trastuzumab, deretter hver 3 mnd til avsluttet behandling. Følg egen algoritme for vurdering av LVEF i forhold til trastuzumab-behandlingen.

Alder og bruk av kjemoterapi og/eller zoledronsyre: Ved indikasjon, bør i utgangspunktet den skisserte adjuvante kjemoterapi og/eller zoledronsyrebehandling gis opp til minimum 75 års alder, men det anbefales ikke å benytte høy alder alene som grunn for å utelate bruk av kjemoterapi/zoledronsyre. Ved alder >70-75 år må behandling vurderes nøye i forhold til komorbiditet og levetidsutsikter - og individuell tilpasning kan være nødvendig.

Strålebehandling: Aktuelt hvis 1) operert brystbevarende, 2) ikke fri margin etter ablatio, eller 3) pN1(>2mm)-pN3. Ved indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi ved 3.-4. FEC kur. Dersom det ikke er indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi umiddelbart.

7.5 Alternative behandlingsregimer

Det er publisert en adjuvant studie som viser helt sammenlignbare resultater ved bruk av TAC (docetaxel 75mg/m² – doxorubicin 50mg/m² – Cyclofosamid 500 mg/m²) som ved bruk av AC x 4 (doxorubicin 60/cyclofosamid 600 mg/m²) etterfulgt av docetaxel (100 mg/m²) x 4 (223). I tillegg ble det presentert en studie på ASCO 2012 som viste at

TAC i adjuvant er likeverdig med dosedense regimer som inkluderer AC og taxan i sekvens (NSABP-B38). For HER2 positive pasienter viste BCIRG 006 studien at å erstatte antracyclin med cisplatin i adjuvant behandling som inkluderer trastuzumab (TCH) kan gjøres med redusert hjertetoksisitet og samtidig med god effekt på sykdomsfri overlevelse (170).

NBCGs vurdering:

Ved HER2 negativ status og grunnlag for å benytte taxan, åpnes for at TAC x 6 hver 3 uke (i dosering som over) kan være et alternativ til dagens behandlingsregime.

TCH x 6 hver 3. uke (docetaxel 75mg/m² + carboplatin (AUC 6 mg/ml/min) + standard trastuzumab), kan benyttes ved behandling av HER2 positive når det er klare motforestillinger/kontraindikasjoner mot å gi antracycliner.

7.5.1 Spesielle instruksjoner ved ikke-hormonell behandling

Det gis kurer med tre ukers mellomrom.

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Bruk nomogram; en pasient som er 160 cm høy og veier 60 kg har en kroppsoverflate på 1,6.

- FEC gis med tre ukers mellomrom
- Docetaxel gis med tre ukers mellomrom
- Paclitaxel gis ukentlig

Spesifikasjon av FEC kur - dosering

Stoff	Dose mg/m ²	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
5-FU	600	100 ml NaCl 9 mg/ml	Bolus	1
Epirubicin	HER2 neg: 60 Her2 pos: 100	100 ml glukose 50 mg/ml	3 – 10 min	1
Cyklofosfamid	600	100 ml glukose 50 mg/ml	3 – 10 min	1

Doser av cyclofosfamid og 5-fluorouracil avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 50, dosen av epirubicin avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 5.

Spesifikasjon av docetaxel

Stoff	Dose mg/m ²	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
Docetaxel	100	250ml NaCl 9 mg/ml	1 time	1

Det gis dexametason 8 mg x 2 i tre døgn, eller metylprednisolon 32 mg x 2 i tre døgn, med oppstart kvelden før kur.

Spesifikasjon av paclitaxel

Stoff	Dose mg/m ²	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
Paclitaxel	80	500ml NaCl 9 mg/ml	1 time	1

Decadron 8 mg i.v. 30-40 min. før kur de første 2 kurene. Dersom ingen reaksjon gis 4 mg i.v. de neste 2 kurer.

Dersom ingen reaksjon seponeres dexamethason deretter.

Antihistamin gis i tillegg som premedikasjon (for eksempel dexklorfeniramin 5

mg iv). Zantac® 50 mg gis i.v. 30 min. før kur.

7.5.2 Bivirkninger - overvåking og håndteringen av disse

7.5.2.1 Neutropeni

Sett under ett, taler dagens kunnskap for at det er gunstig å opprettholde dosenivå/intensitet i standard behandlingen, i alle fall for reseptor negative/(svake). Neutropeni er den vanligste dosebegrensende årsak, dersom ingen støttebehandling igangsettes. Neutropeni påvises ved måling av *neutrofile granulocytter*. G-CSF kan effektivt begrense komplikasjoner av neutropeni.

Anbefalinger:

Ved kurer med tre ukers intervall anbefaler NBCG å vurdere grunnlaget for kur og eventuelt støttbehandling med G-CSF på følgende måte:

- Nederste akseptable grense for å gi kur uten G-CSF er *neutrofile granulocytter* $1.0 \times 10^9/l$.
- Ved verdier under $1.0 \times 10^9/l$ trefest kur kunne gis med tillegg av G-CSF. Er det grunner som taler i mot (meget lave neutrofile/usikkerhet om neutrofile granulocytter østigende), vurderes pasienten på nytt etter 1-3 dager, med mål om å gi kur med tillegg av G-CSF.
- Ved forutgående febril neutropeni-episode, gis G-CSF ved de påfølgende kurer (sekundær profylakse).

For ukentlig behandling må nederste akseptable grense for å gi kur vurderes ut i fra forløpet av et eventuelt fall i neutrofile granulocytter. Det vil ofte være mulig å gi kur ved neutrofile granulocytverdi $\geq 0.7 \times 10^9/l$. Det gis ikke G-CSF ved ukentlige kurer. Dersom kur må utsettes bør pasienten vurderes på nytt etter 1-3 dager.

7.5.2.2 Trombocytopeni

Trombocytopeni utgjør sjeldent et problem ved adjuvant kjemoterapi, men generelt bør ikke kur gis ved verdier under 50.

7.5.2.3 Øvrige bivirkninger

Epirubicin gir håravfall hos de fleste pasientene. Cyclofosfamid kan gi håravfall, av og til parykkrevende. Pasienten må informeres om dette og om at håret kommer tilbake etter at behandlingen er avsluttet.

Cyclofosfamid og 5-fluorouracil gir kvalme og brekninger hos minst 50 % av pasientene. Symptomene kan komme fra 1 til flere timer etter infusjonen. 5HT3-reseptorblokkere er idag standard antiemetisk behandling i forbindelse med FEC - kurene. I tillegg gis vanligvis dexamethason. Ytterligere tiltak/medikasjon bør vurderes avhengig av den individuelle tolerabilitet. Docetaxel og paclitaxel gir vanligvis lite eller ingen kvalme.

Docetaxel og paclitaxel kan begge gi hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaktoide reaksjoner. Overvåkning er derfor nødvendig, spesielt ved de første kurene. Det henvises til kurskjema (Nasjonalt Register for Medikamentell Kreftbehandling eller Cytodose) for spesifikt opplegg. Risikoen for alvorlige reaksjoner er minimal hvis glucokortikoid benyttes i tilslutning til kurene, i henhold til spesifikasjonen nevnt over. Hvis reaksjoner oppstår, stoppes infusjonen midlertidig, og relevant behandling gis. Når symptomene går tilbake, igangsettes infusjonen med redusert dråpetakt, med gradvis økning av takten hvis ikke symptomene kommer tilbake.

Ved sepsis eller blødninger må individuelle hensyn tas før neste kur gis. EKG må tas ved mistanke om hjertesykdom. Epirubicin er meget vevstoksisk og må bare gis gjennom en sikker intravenøs tilgang for å unngå ekstravasasjon

7.5.3 Spesielle forhold ved adjuvant behandling av HER2 positive pasienter hvor det er indikasjon for trastuzumab

Kandidater for trastuzumab er utelukkende pasienter med HER2 positiv sykdom (FISH/CISH/SISH eller IHC++) som tilfredsstiller de gjeldende kriterier for å gi adjuvant kjemoterapi. Antracyclinholdig (FEC) kjemoterapi skal være avsluttet når trastuzumab oppstartes.

Hvem skal IKKE ha trastuzumab adjuvant

- Pasienter som oppfyller ett av de følgende kriterier:
- HER2 negative tumorer
- Kumulative Epirubicindose overstiger 720 mg/m². (Det vil ikke skje hvis pasienten er behandlet i henhold til NBSCG's anbefalinger (kumulativ dose 600 mg/m²).
- Alvorlig hjertesykdom som for eksempel dokumentert hjertesvikt, høy risiko for ukontrollerte arritmier, medisinsk krevede angina pectoris, klaffesykdom, transmuralt hjerteinfarkt, dårlig kontrollert hypertensjon (Systolisk > 180, diastolisk > 100).
- Alvorlig lungesykdom
- En av følgende blodverdier
 - Bilirubin > 2.0 x øvre normalgrense
 - ALAT eller ASAT > 2.5x ULN
 - ALP > 2.5 x ULN
 - Kreatinin > 2 ULN
 - Neutrofile < 1.0 x 10⁹/L
 - Trombocytter < 100 x 10⁹/L
- Graviditet

Nødvendige for-undersøkelser

- Hematologiske prøver: ASAT, ALAT, ALP, kreatinin, bilirubin
- EKG
- Bestemmelse av LVEF ved MUGA-scan eller Echo. Det kreves en LVEF på 50 % for å kunne starte trastuzumab

Behandlingsopplegg – trastuzumab

Behandlingen begynner vanligvis 3 uker etter siste adjuvante FEC kur og gis samtidig med taxanbehandlingen som kombinasjonsterapi. Hvis LVEF <50 %, avventes oppstart av trastuzumab og en ny MUGA eller Echo gjøres etter 3-6 uker. Etter avsluttet taxanbehandling fortsetter behandlingen med trastuzumab som monoterapi, uavhengig av om pasienten skal ha strålebehandling.

Første infusjon med trastuzumab gis i loadingdose 8 mg/kg. Deretter gis kur hver 3. uke i en dose på 6 mg/kg. Til sammen 17 kurer (cirka 1 års behandlingstid). Behandling med trastuzumab krever ikke blodprøver bortsett fra før oppstart. På det tidspunktet er grense for å gi kur neutrofile granulocytter $\geq 1.0 \times 10^9/l$.

MUGA-scan/Ekkocardiografi gjøres hver 12 uke. Justering i behandlingsopplegget som følge av denne undersøkelsen skjer i henhold til følgende behandlingsalgoritme: <http://www.nbcg.net/filer/57.ppt>.

Pasienter som er HER2 positive og får fall under trastuzumab skal følges til normalisering.

Spesielle forhold ved cardiovasculære risikofaktorer eller lav men normal LVEF
LVEF gjøres rutinemessig før FEC100 oppstartes hos alle pasienter.
Antracyclinholdig kjemoterapi kan forårsake permanent skade på hjerte.
Trastuzumab-behandlingen kan påvirke EF i etterkant av denne behandlingen.
Det bør derfor vises forsiktighet ved EF rett over nedre normalområde før FEC oppstartes eller ved cardiovasculære risikofaktorer. NBCG anbefaler at dersom det foreligger cardiovasculære risikofaktorer eller LVEF er mellom 50 og 55, bør det vurderes å gi TCH (konferer over) eller tettere EF monitorering (for eksempel etter 2 kurer).

8 Behandling av lokalavansert brystkreft

Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som T3 eller T4 og/eller brystkreftsykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasering (N2-3), men hvor det ikke er påvist fjernmetastaser. Denne pasientgruppen er nokså heterogen, med varierende prognose. Moderne systemisk behandling har ført til klart bedret overlevelse. Pasienter med T3 svulster synes å ha en vesentlig bedre prognose enn pasienter med T4 svulster. På den annen side kan en del pasienter med T4 tumores som sitter tett opp under hud med begrenset hudinfiltrasjon ha en prognose som er mer i tråd med tumors størrelse enn T4 stadium.

Det er ingen generell konsensus vedrørende behandlingen av pasienter med lokalavansert brystkreft på diagnosetidspunktet. De fleste er enige om at denne pasientgruppen har behov for multimodal terapi, som inkluderer både optimal systemisk behandling, kirurgisk behandling (hvis mulig) og lokoregional strålebehandling. Begrepet «neoadjuvant behandling» er de senere årene blitt innarbeidet i den medisinske litteratur. Begrepet brukes om kjemoterapi gitt som primærbehandling, det vil si før anvendelse av lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling). For utvalgte pasienter kan primær endokrin behandling være et alternativ til kjemoterapi.

Responsraten ved bruk av kjemoterapi under de sammenheng synes å være høyere enn hva man ser ved metastatisk sykdom. Dette synes å være uavhengig av behandlingsregimene. Generelt synes det å være høyest responsrate ved de «aggressive» regimen (tilsvarende det man ser ved metastatisk sykdom), men også mildere kjemoterapiregimer kan gi en høy responsrate.

8.1 Status for neoadjuvant kjemoterapi ved stadium III kan oppsummeres som følger

- Ved neoadjuvant kjemoterapi kan man oppnå å minske tumorstørrelsen slik at tumor blir operabel.
- Samtlige kjemoterapiregimer som er vist å være effektive i adjuvant brystkreftbehandling synes å gi gode responsrater også ved primærbehandling av primær lokalavansert brystkreft. De beste adjuvante kjemoterapiregimer ved postoperativ adjuvant behandling, vil også være aktuelle å benytte som preoperativ behandling.
- Trastuzumab bør benyttes som del av den preoperative behandling hos HER2 positive pasienter (patologisk komplett respons (pCR) oppnås i betydelig høyere grad). HER2 positive har pCR rater på 40-70 % ved bruk av både FEC, taxan og trastuzumab.
- Å oppnå patologisk komplett remisjon eller minimal restsykdom etter

preoperativ behandling gir bedret prognose (både residivfri og total overlevelse). Prognosen kan likevel være god uavhengig av grad av respons etter kjemoterapi hos pasienter med høyt uttrykt ER, lavere histologisk grad, med lav proliferasjonsgrad.

- Primær hormonterapi synes ikke å gi de samme responsrater som primær kjemoterapi. Men dette kan være avhengig av de foreliggende tumorkarakteristika.
- En fordel med primær kjemoterapi iverksatt før kirurgi, er at behandlingseffekten kan evalueres, og overbehandling av pasienter der behandlingen ikke viser seg å ha effekt, kan unngås. Dette er også et argument mot å kombinere kjemo- og endokrinterapi før kirurgi.
- Teoretisk skulle det være en fordel å sette inn systemisk behandling så tidlig som mulig med tanke på effekt på mikrometastaser. Det understøttes av en studie som har sammenlignet overlevelse mellom preoperativ og postoperativ kjemoterapi (i primært operable tilfeller), hvor det vises grensesignifikant bedret overlevelse ved preoperativ behandling ($p=0.053$) (224).

8.2 Retningslinjer for behandling av lokalavanserte

Anbefalinger:

Det anbefales at man alltid konsulterer og henviser pasienter til det regionale onkologiske senter før behandlingsvalg tas for pasienter med primært inoperabel brystkreftsykdom.

Pasienter med lokalavansert brystkreftsykdom bør vurderes for inklusjon i tilgjengelig prospektive studier.

Behandling utenfor studier:

- Mange med lokalavansert brystkreft er i høyrisikogruppen og bør tilbys optimal kjemoterapi i form av FEC100 x 4 etterfulgt av taxan i 12 uker uavhengig av grad av respons på FEC. Men progresjon/manglende effekt av FEC eller taxan underveis i behandlingen skal føre til endringer i behandlingsopplegget.

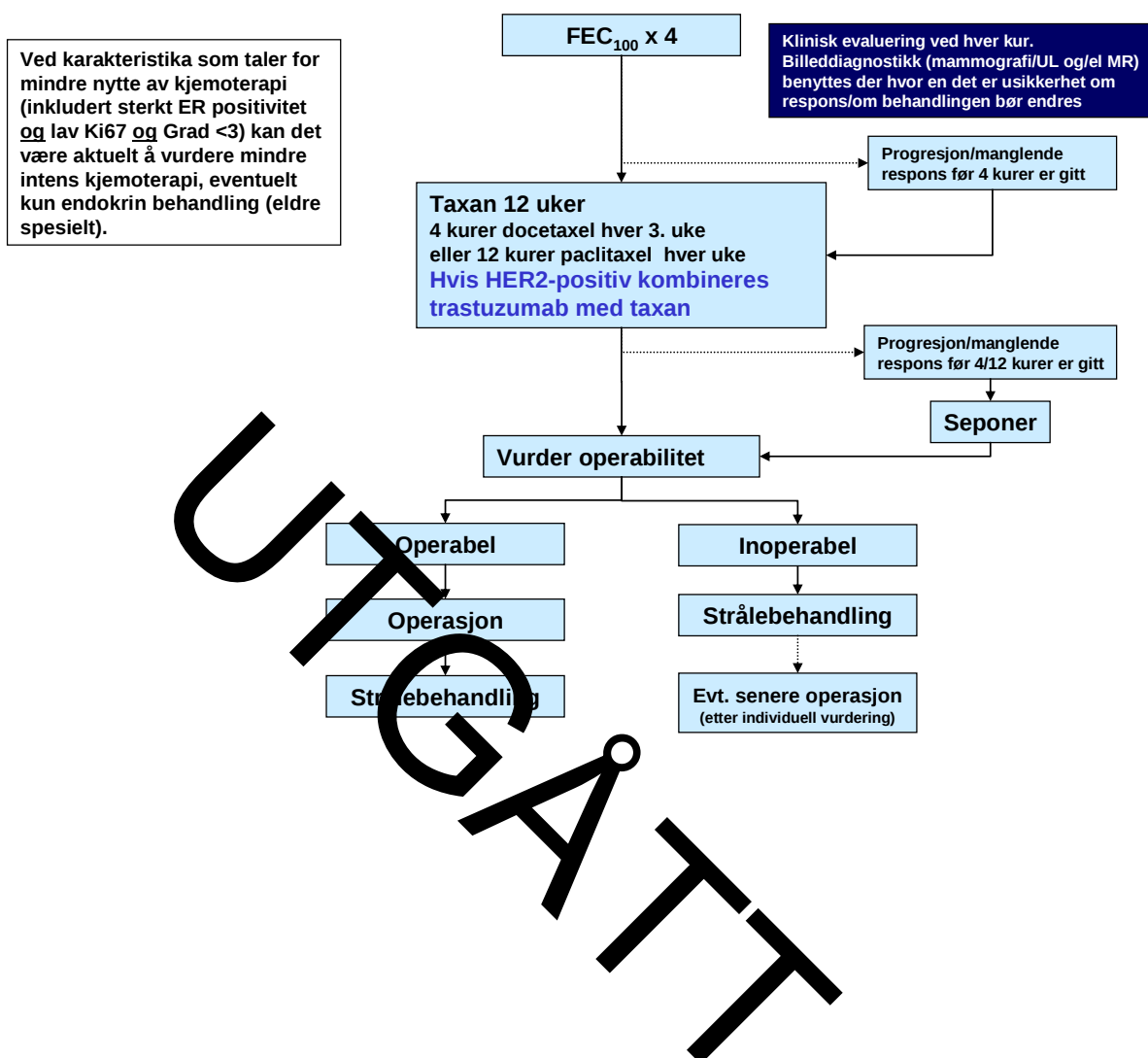
Studier taler for at non-respondere på FEC gir redusert mulighet for effekt av regime 2 (inkludert taxan). Men likevel er det pasienter som responderer ved et skifte av behandling. Respondere på FEC taler for respons på regime 2 (taxan). Det er ikke påvist bedret overlevelse/effekt av å gi kjemoterapi ut over FEC + taxan.

- Ved karakteristika som taler for mindre nytte av kjemoterapi (inkludert sterkt ER positivitet og lav Ki67 og Grad <3) kan det være aktuelt å vurdere mindre intens kjemoterapi, eventuelt kun endokrin behandling (eldre spesielt).

Taxan skal gis i kombinasjon med trastuzumab til HER2 positive pasienter.

- Responsevaluering skal gjøres regelmessig under behandlingen.

Forslag til behandlingsalgoritme:



9 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling

9.1 Etterkontroll

Oppfølging etter gjennomført primærbehandling for brystkreft har mange aspekter, både medisinske, funksjonelle og økonomiske. Pasientenes individuelle behov for støtte vil variere. Alle pasienter trenger noe praktisk veiledning. Tidlig påvisning av lokoregionalt residiv er det viktigste aspekt ved kontrollene. Det er imidlertid ikke vist, heller ikke i nyere prospektive studier, at omfattende og hyppige kontroller eller bruk av undersøkelser med tanke på tidlig diagnostikk av fjernmetastaser bedrer overlevelsen (225;226). Men for pasienten er det viktig å føle seg ivaretatt på en trygg måte.

Forslag til kontrollprogram etter behandling for premaligne tilstander er skissert i avsnitt 5.6.

Anbefalinger

Hensikten med etterkontroll bør være:

- Informasjon om brystkreftsykdommen, sykdomsutbredelse og individuelle behandlingsalternativer valg i forbindelse med primærbehandlingen.
- Sørge for at pasienten får tilbud om anbefalt adjuvant behandling.
- Vurdere eventuelle komplikasjoner eller funksjonsforstyrrelser som følge av gjennomført primærbehandling.
- Generell rådgivning og veiledning (f.eks. om arvelige risikofaktorer i familien, svangerskap, bruk av østrogener).
- Å sørge for at pasienter som ønsker rekonstruksjon, henvises til plastisk kirurgisk vurdering.
- Følge opp pasienter i kliniske studier.
- Tidlig diagnostikk av lokoregionalt residiv / ny tumor i det opererte bryst eller det kontralaterale brystet.
- Diagnostikk av symptomgivende fjernmetastaser.

9.2 Første postoperative kontroll (2-4 uker etter primæroperasjon)

Pasienter som er operert for brystkreft bør ha en konsultasjon hos kirurgen 2-4 uker etter utskrivning fra sykehus. De fleste pasienter har da behov for å få en samlet informasjon om sin sykdom og nødvendig etterbehandling. For pasienter som trenger adjuvant systemisk behandling, eller som kan være aktuelle for inklusjon i prospektive studier, vil informasjonsbehovet være ekstra stort på

dette tidspunktet. Generelt er det viktig at sårtilheling, skulderbevegelighet, ødemtendens, protesebruk og kvinnens arbeidssituasjon vurderes.

9.3 Videre etterkontroller

Pasientene bør vanligvis følges opp i 10 år etter primærbehandlingen. For pasienten er det viktig å ha en følelse av å være ivaretatt på en trygg måte. Det er ingen dokumentasjon på at omfattende og hyppige kontroller bedrer prognosen hos brystkreftpasienter (226;227). Kontrollene vil måtte tilpasses ulike forhold; i noen grad pasientens individuelle behov, men også behandlende avdelings behov for å dokumentere resultater av og mulige side/seneffekter ved/av gjennomført behandling. Disponering av knappe ressurser ved poliklinikkene og oppgavefordeling mellom sykehuspoliklinikker og primærleger vil også måtte vurderes i denne sammenheng. Det har vært en økende tendens til at fastlegene får et tidlig ansvar i kontrollene.

Pasientene bør vanligvis følges opp i 10 år etter primærbehandlingen. Det er økende tendens til at fastlegene får et tidlig ansvar i kontrollene av både brystbevarte og ablaserende pasienter. Alle pasienter bør informeres om risikoen for lokoregional residiv, og muligheten for ny svulst i det kontralaterale bryst. De bør oppmuntres til regelmessig egenundersøkelse/-omsorg. I tillegg bør det informeres om nytten av og behovet for regelmessig mammografiundersøkelse.

Residivraten er lav det første postoperative året, og øker i perioden 2-5 år postoperativt. Fra 5 år faller residivraten igjen. Den individuelle risiko er avhengig av både stadium og sykdommens biologiske egenskaper.

Anbefalinger

Følgende grupper bør følges ved sykdom, da de oppfattes å ha mer kompliserte problemstillinger:

- **Pasienter under 35 år**
- **Pasienter med primært lokalavanserte svulster**
- **Pasienter med brystkreft i relasjon til svangerskap/amming.**

Oppfølgingen av alle pasienter med brystkreft vil kunne planlegges ut fra følgende:

9.4 Kontrollhyppighet og innhold

Som et minimum anbefaler vi en årlig legeundersøkelse, eventuelt med noen få supplerende undersøkelser (se nedenfor).

Veiledende opplegg for etterkontroller.

Alle pasienter skal følges med minimum en klinisk kontroll (undersøkelse og anamnese) årlig. Det kan være grunn til å ha noe hyppigere kontroller hos noen pasienter den første tiden. Dette bør i så fall vurderes av behandlende lege/sykehus. Mammografi skal gjennomføres årlig (se nedenfor), med første

kontroll innen 1 år fra den siste preoperative komplette mammografiundersøkelse. Kontroll av thyreoideafunksjon anbefales hos pasienter som har gjennomført lokoregional strålebehandling (se nedenfor).

Selv om det er flere måter å organisere kontrollene på, er det mange pasienter som ønsker kontrollene i større grad forankret ved behandlende sykehus. Den behandling som mange av pasientene har vært gjennom, gir også medisinsk grunnlag for å kontrollere pasientene ved noen sentrale tidspunkter:

- a: første året (bivirkninger)
- b: etter cirka 2 år (spørsmål om endring av hormonbehandlingen hos mange)
- c: etter fem år (vanligvis seponering av hormonbehandlingen).

Videre har mange pasienter plager/problemstillinger som kan trenge spesiell oppmerksomhet i den første tiden etter avsluttet behandling (fatigue, konsentrasjons-/hukommelsesproblemer, østrogenmangelsymptomer, seksuelle problemer, psykiske ettervirkninger, lymfødem, lokoregionale plager). Behandlende sykehus bør ha et ansvar for å kvalitetssikre oppfølgingen av slike forhold. Som følge av den planlagte implementering av Norsk Bryst Cancer Register (NBCR), er det også ønskelig å sørge for en kontrollstruktur som forenkler og sikrer rapporteringen til NBCR. Rapportering er planlagt til totalt 10 år etter behandling.

Anbefalinger:

For å ta høyde for disse forhold merker NBCR at følgende kontrollsystem er veiledende som minimum:

- **De første 2 år: Kontroll i regi av behandlende sykehus årlig med legerekonsultasjon.**
- **3. og 4. år: Årlig kontakt med behandlende sykehus gjennom telefonkonsultasjoner (sykepleier eller lege) eller sykepleiestyrte kontroller i regi av sykehus. Klinisk undersøkelse (og eventuelt konsultasjon) ved fastlege eller ved lege på sykehus.**
- **5. år: Kontroll i regi av behandlende sykehus med legerekonsultasjon.**
- **6.-9. år: Behov for kontakt med behandlende sykehus vurderes ved 5. årskontrollen. Hvis behov, vurderes årlige telefonkonsultasjoner i regi av sykehus sammen med klinisk undersøkelse/konsultasjon ved fastlege. Hvis intet behov for kontakt med behandlende sykehus, kun oppfølging i regi av fastlege.**
- **10. år: Kontroll i regi av behandlende sykehus med legerekonsultasjon.**

Utdypende opplysninger om kontrollinnhold:

Mammografikontroll (Etter gjennomført primærbehandling for Stadium I - III sykdom)

A. Etter brystbevarende behandling, uansett alder. Begge bryst undersøkes; 2 bilder, første gang innen 12 måneder fra preoperativ mammografiundersøkelse, deretter årlig i 10 år. Undersøkelsen bør i denne perioden fortrinnsvis skje ved behandlende sykehus.

B. Etter modifisert radikaloperasjon: - Årlige kontroller (ved behandlende sykehus) i 10 år, men hvor mammografiscreeningen kan være ansvarlig for mammografikontrollene annet hvert år etter fylte 50 år.

Pasienter som er kontrollert i 10 år og er over 50 år bør kontrolleres videre i regi av Mammografiscreeningen. Hvis pasienten er yngre, bør det sørges for at det fortsatt tas årlige mammografiundersøkelser inntil de passerer 50 år.

Gynekologisk undersøkelse

Pasienter som benytter tamoxifen bør tilbys årlig gynekologisk undersøkelse, pga den stimulerende effekt tamoxifen har på uterus, som også kan indusere endometrie cancer. Ved symptomer fra underlivet som for eksempel vaginalblødninger, bør gynekologisk undersøkelse gjøres umiddelbart.

Laboratorie-/billeddiagnostiske undersøkelser

Det er ikke vist effekt av å ta blodprøver hos pasienter med upåfallende anamnese og normal klinisk undersøkelse. Rtg. thorax eller andre billeddiagnostiske tiltak er ikke rutine ved etterkontroll (185;227).

En god anamnese og en nøyktig klinisk undersøkelse av de lokoregionale forhold betyr mest for påvisning av residiv/metastase ved etterkontrollene. Ved mistanke om residiv/metastaser, vil supplerende undersøkelser være aktuelt. Det kliniske bildet vil avgjøre hvilke undersøkelser som gjennomføres.

Aktuelle undersøkelser er:

- Utvidet blodprøveprofil
 - Hematologiske prøver, kreatinin, s-Ca, albumin, leverprøver
 - Evt tumormarkører (MUC1, CEA).
- Rtg. thorax
- Skjelettundersøkelser
 - MR columna/bekken som et minimum (evt også thoraxskjelett) For å lete etter multiplisitet ved for eksempel mistanke om skjelettmetastaser er MR av et begrenset skjelettområde av mindre verdi
 - Skjelettscintigrafi
- Leverundersøkelser
 - Ultralyd lever eller
 - CT lever
- CT thorax
- CT thorax/abdomen/bekken
- MR/CT caput/cerebri

Overvåking av thyreoidea funksjon

Pasienter som har fått kurativ strålebehandling mot nedre del av hals som ledd i

behandling av Hodgkin's lymfom og øre-nese-hals kreft, har økt risiko for senere å utvikle stoffskifte-forstyrrelser (228-231). Hypothyreose er den vanligste thyreoidea dysfunksjonen hos disse pasientene, og rammer 20-30 % av dem som har fått slik behandling (231). Også kvinner som er behandlet for brystkreft, har høyere risiko for hypothyreose sammenliknet med den generelle befolkning befolkning (232;233). Strålebehandling mot supra- og infraclavikulære lymfeknuter kan være en medvirkende årsak til dette (232;233). Vi anbefaler derfor at alle kvinner som kommer til kurativ strålebehandling for brystkreft, tar fT4, TSH og anti-TPO før de starter strålebehandlingen. (Personer med TPO antistoffer, har økt risiko for utvikling av autoimmun thyreoideasykdom- og da særlig hypothyreose. De bør derfor følges mht utvikling av dysfunksjon).

Anbefalinger:

Som kontroll etter avsluttet lokoregional stråle-behandling anbefaler vi at fT4 og TSH tas årlig livet ut (evt hyppigere ved avvik). I oppfølging av kvinner behandlet for brystkreft bør TSH og fT4 måles ved mistanke om hypothyreose – selv ved beskjeden symptomatologi.

Andre forhold

Noen kvinner vil bli inkludert i prospektive kliniske studier med ulike former for adjuvant behandling. Detaljer i et kontrollopplegget for pasienter i slike studier vil eventuelt kunne være noe forskjellig fra det som er skissert ovenfor. Disse pasientene vil også vanligvis bli kontrollert ved de respektive kirurgiske (eller onkologiske) poliklinikker som har inkludert pasientene i studiene.

Kontroll av brystkreftpasienter hos primærlege

Det er svært viktig at primærleger tar aktiv del i oppfølgingen av sine pasienter etter en kreftoperasjon. Man bør unngå dobbeltarbeid. Motiverte og skolerte allmennleger kan etter hvert være ansvarlig for årskontrollene.

10 Behandling av lokoregionale residiv

Lokoregionale residiv etter behandling for brystkreft kan opptre både tidlig og sent i oppfølgingen, men en betydelig andel av residivene opptrer de første 5 år. Hyppigheten av lokoregionale residiver hos lymfeknute positive pasienter er betydelig redusert etter rutinemessig bruk av lokoregional strålebehandling (74).

Både behandlingen og prognosen er forskjellig, avhengig av både hva slags primærbehandling som pasienten har vært gjennom, hvor det lokoregionale residiv forekommer og intervallet mellom primærkirurgi og residiv. I tillegg er det en rekke andre faktorer som kan spille en rolle. Det finnes få randomiserte studier som har testet forskjellige behandlingsopplegg mot hverandre, mye av kunnskapen baserer seg derfor på ikke-randomiserte prospektive studier eller retrospektive studier.

Hovedinndelingen av lokoregionale residiv er følgende:

- Brystveggsresidiv etter mastektomi
- Residiv i regionale lymfeknutestasjoner
- Brystresidiv etter brystbevarende behandling
- Lokoregionale residiv med samtlige metastaser

Ved lymfeknute positiv sykdom er hyppigheten av lokoregionale residiv etter mastektomi etterfulgt av postoperativ strålebehandling cirka 8 %. Dersom ikke strålebehandling er benyttet primært vil 25-30 % av pasientene oppleve lokoregionalt residiv. Ved lymfeknutenegativ sykdom vil tilsvarende residivhyppighet være henholdsvis 3 % og 8 % (74). Fordelingen av lokoregionale residiver etter mastektomi kan variere etter hvilken lokoregional behandling som er gjennomført primært, men det kan anslås at cirka 2/3 av tilfellene er isolerte brystveggsresidiver, ca 20 % kun regionale lymfeknuterresidiv, og i 10 % en kombinasjon. Residivene på brystveggen dreier seg om knuter i huden/underhuden med eller uten erytem eller erytematøse gjerne kløende forandringer. I noen få tilfeller kan det oppstå omfattende residiver gjerne over større områder karakterisert ved betydelig ødem og hardhet i hud/underhud med fargeendring og indurasjon, de kan strekke seg rundt hele trunchus (carcinoma en cuirasse).

Residiv i regionale lymfeknuteområder er stort sett lymfeknuterresidiver. I cirka 25-30 % av tilfellene opptrer metastaser før lokoregionalt tilbakefall, hos 25 % er det samtidig lokoregionalt tilbakefall og metastaser og hos 50 % lokoregionalt tilbakefall alene. Det er rapportert betydelige variasjoner i prognosen, sannsynligvis forårsaket av variasjoner i pasientpopulasjonene og behandlingen de har gjennomført. Cirka 35-66 % 5-10 års lokal kontroll har vært rapportert. 25-75 % har vært rapportert metastasfrie etter 5 år, 7-49 % etter 10 år. Totaloverlevelse etter hhv 5 og 10 år er cirka 44-82 % og 13-62 % Faktorer som influerer på prognosen er sykdomsfritt intervall, lymfeknutestatus, operabilitet, nekrose, LDH og lokal kontroll (234-246).

Behandling av brystvegsresidiver innbefatter kirurgi, stråleterapi og/eller systemisk terapi.

Ved bruk av *stråleterapi*, reduseres sjansene for tilbakefall ved økende stråledose, men dette er også avhengig av residiv karakteristika og -størrelse. Effekten av stråleterapi er sikrest etter forutgående kirurgisk fjernelse av makroskopisk tumorresidiv. Det er høyere residivrisiko etter stråleterapi ved av makroskopisk tumor på brystvegg. Kombinasjon av kirurgi og stråleterapi gir lavest tilbakefallsrisiko. Overlevelsen øker klart ved komplett remisjon eller vedvarende lokal kontroll. Men det kan ikke ut fra de resultater som er rapportert skilles mellom effekt av behandling eller naturlig sykdomsforløp. Det er også verdt å merke seg at i enkelstående tilfeller kan rebestråling i tidligere strålefelt gi meningsfull palliasjon hos selekterte pasienter med få eller ingen andre behandlingsopsjoner. Men dette gir betydelig økt sjanse for langtidsskade. Kun små studier er publisert ved bruk av *kirurgi* alene (247-250). Ved begrenset kirurgi er det rapportert høy tilbakefallshyppighet (60-75 %). Ved seleksjon av pasienter og meget vide lokale eksisjoner eller brystvegsreseksjoner er det rapportert residivhyppighet på rundt 25 %. Ved bruk av *systemisk behandling* alene (kjemoterapi eller hormonbehandling) oppnår en sjelden varige effekter. Det er rapportert responsrater på 40-80 % i noen studier (251-254). Median varighet av respons kan forventes mellom 8-18 mnd. Systemisk behandling før lokale regional behandling kan i en del tilfeller optimalisere mulighetene for kirurgi og/eller stråleterapi. I andre tilfeller kan det være rasjonale for å benytte systembehandling som en form for "adjuvant" eller konsoliderende behandling etter avsluttet lokoregional behandling. Endokrin behandling (tamoxifen) etter kirurgi + stråleterapi har vist å kunne gi betydelig økning i 5 års residivfri overlevelse, ved utvalgelse av pasienter med gode prognostiske karakteristika (lengre sykdomsfritt intervall, begrenset omfang, få lesjoner) (235).

Regionale lymfeknuteresidiv kan gi forskjellige symptomer, slik som armødem, neurologiske symptomer og tegn, smerte, tumor. Det kan også forekomme uten symptomer. Prognosen er bedre ved aksilleresidiv enn ved andre regionale residiv (245). Ved supraklavikulære residiv er det hyppig med samtidige metastaser, men ikke alltid. Det anbefales oftest kirurgi ved aksilleresidiv hvis mulig, supplert med strålebehandling hvis ikke tidligere utført.

Ved andre regionale residiv er det oftest kun aktuelt med strålebehandling som lokal behandling. Systembehandling alene ved regionale lymfeknuteresidiv har lite dokumentasjon. Oftest gis dette som et supplement til lokalbehandling.

Lokoregionale residiv etter brystbevarende kirurgi (BCT) som inkluderer stråleterapi, forekommer hos cirka 8-13 % (74;255), avhengig av alder, hormonreseptorstatus og primært stadium. Lokale residiv (i brystet) har klart bedre prognose enn andre lokoregionale residiv. Residivene påvises i 30-50 % av tilfellene ved mammografi, 25 % påvises ved klinisk undersøkelse og 25 % påvises ved både klinisk undersøkelse og mammografi. Lokale residiv kan ha forskjellig presentasjon, slik som masseeffekt, hardhet, retraksjon, hudforandringer. Fettnekrose kan være differensialdiagnose. Av de med lokale

residiv (i brystet) etter BCT har cirka 5-10 % samtidige metastaser, 5-10 % utbredte lokalt tilbakefall, 80-90 % har lokalt tilbakefall alene. Mastektomi er behandlingsvalg nr 1. Det er rapportert 5 års metastasefri overlevelse på cirka 67 % og totaloverlevelse på 77 % (255). Det er <10 % som får brystvegsresidiver. Hudaffeksjon predikerer dette.

Utredning ved lokoregionale residiv

CT, UL, og MR kan gi viktig informasjon i diagnostikken av et lokoregionalt residiv. I enkelte tilfeller hvor disse undersøkelser ikke er konklusive, kan PET gi tilleggsinformasjon. Det kreves alltid bioptisk verifisering av et residiv. Differensialdiagnose kan være strålefibrose.

Det bør rutinemessig screenes for metastaser (UL el CT lever, skjelettscintigrafi eller MR),
CT thorax bør vurderes avhengig av residivtype, rtg thorax).

Anbefalinger

- Dersom ikke metastaser er påvist, er målsetning ved behandlingen i utgangspunktet kurasjon eller langvarig sykdomskontroll (avhenger av residivkarakteristika som sier noe om det potensielt kurative potensiale). Dette gjelder alle residivtypene.
- Beslutningene om behandlingsopplegg må gjøres innenfor et multimodal behandlingsteam bestående av onkolog, kirurg, radiolog, og av og til plastisk kirurg.

Brystvegsresidiv etter mastektomi

- Hvis mulig (operabilitet) bør optimal kirurgisk reseksjon gjennomføres først. Men preoperativ systemisk behandling kan vurderes i en del tilfeller (se nedenfor). Det er ønskelig å oppnå frie reseksjonskanter. Aksilleglandeltolett er ikke nødvendig ved negativ aksilleutredning. Plastisk kirurgi kan være aktuelt for å oppnå dette, men vil oftest ikke benyttes dersom stråleterapi kan gis isteden (se neste punkt).
- Postoperativ strålebehandling (hvis ikke tidligere gitt). Det bør gis 2 Gy x 25 primært mot brystvegg. Eventuell inkludering av aksille/infra-/supraclav-region er avhengig av lokalisasjon av residiv eller andre individuelle forhold.
- Systembehandling:
 - Etter kirurgi/stråleterapi kan "adjuvant" systembehandling vurderes. Dette bør benyttes hvis ikke benyttet i primærsituasjonen, spesielt ved hormonreseptor positive tumores hvor endokrin behandling kan benyttes alene. Kjemoterapi kan vurderes på individuelt grunnlag ved hormonreseptor negative residiv. Der systembehandling har vært en del av primærbehandlingen hos pasienten, vil oftest ikke cellegift være indisert. Ved endokrint følsomme tumores kan det være grunnlag for

ny endokrin behandling (eller skifte av pågående endokrin behandling, hvis kun en type tidligere har vært benyttet). Sannsynligvis er det liten nytte av systembehandling hvis residiv kort tid etter initial adjuvant behandling.

- Ved inoperable og mer omfattende lokoregionale residiv kan preoperativ systemisk behandling være av nytte. I noen tilfeller kan dette også være aktuelt som tumorreduserende behandling før kun stråleterapi. Bruk av cytostatika eller endokrin behandling vil være avhengig av individuell vurdering av sykdomssituasjon og tumorbiologi.
- Ved inoperable tilfeller hvor strålebehandling tidligere er gjennomført, vil systembehandling være aktuelt alene, evt med senere kirurgisk behandling ved god tumorreduserende effekt og etter individuell vurdering.

Lymfeknutereresidiv

- Ved operable tilfeller:
 - Kirurgi (aktuelt i aksille først og fremst) etterfulgt av
 - stråleterapi (hvis ikke tidligere gitt) oftest 2 Gy x 25 mot aksille/infra-/supraclav-region + eventuelt brystvegg.
 - systembehandling kan være aktuelt på samme vilkår som for brystvegsresidiv (se over)
- Øvrige/inoperable tilfeller:
 - Strålebehandling (hvis ikke tidligere gitt), oftest 2 Gy x 25 mot aksille/infra-/supraclav-region + eventuelt brystvegg.
 - Systemisk behandling før stråleterapi kan være aktuelt i en del tilfeller for å redusere tumorstørrelse. Systemisk behandling kan også være aktuelt på samme vilkår som for brystvegsresidiv (se ovenfor). Når lokale behandlingsformer er brukt opp, vil det være grunnlag for systemisk behandling alene.

Ved kombinasjoner av brystvegsresidiv og regionale lymfeknutereresidiv vurderes de overnevnte behandlingsanbefalinger i kombinasjon.

Behandling av isolerte lokale residiv etter BCT:

- Mastektomi ved operable tilfeller. Der det tidligere er utført sentinel node (SN) inngrep kun, bør det gjøres ny SN diagnostikk for å avdekke om det er behov for aksilleglandeltolett.
- Systembehandling:
 - "Adjuvant" systemisk behandling bør gis hvis ikke tidligere gitt, i tråd med standard retningslinjer i primærsituasjonen.
 - Der systembehandling har vært en del av primærbehandlingen hos pasienten, vil bruk av cellegift være avhengig av hva som ble benyttet i primærsituasjonen. Dersom både FEC og taxan er tidligere benyttet (med relativt kort sykdomsfritt intervall), vil det neppe være grunnlag

for å benytte ytterligere kjemoterapi. Ved endokrint følsomme tumores kan det være grunnlag for ny endokrin behandling (eller skifte av pågående endokrin behandling, hvis kun en type tidligere har vært benyttet).

- Sannsynligvis er det liten nytte av systembehandling hvis residiv kort tid etter primærbehandlingen.
- Ved inoperable eller mer omfattende lokale residiv kan preoperativ systemisk behandling være av nytte. Bruk av cytostatika eller endokrin behandling vil være avhengig av individuell vurdering av sykdomssituasjon og tumorbiologi. Det etterstrebes deretter å gjennomføre kirurgisk behandling. Hvis ikke mulig, må en vurdere systemisk behandling som vedlikeholdsbehandling.

Andre forhold

Ved samtidig metastaser vil det gjøres en individuell vurdering av behandlingsopplegg i regi av onkolog. Metastaser tilsier økt vekt på systembehandling, men dette påvirkes av risiko for plagsomme symptomer fra lokale residiv og effekt av tidligere tiltak.

Ved gjentatte residiver kreves også individuell vurdering av behandlingsopplegg avhengig av tidligere gjennomgått behandling, oftest i regi av onkolog.

11 Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling

11.1 Kirurgi ved avansert (metastaserende) brystkreft

Brystkreft i stadium 4 behandles individuelt. Kirurgien her vil vanligvis være begrenset, men tilstrekkelig til å opprettholde lokal kontroll over sykdommen leveutsiktene tatt i betraktning.

11.2 Strålebehandling

Strålebehandling ved metastaserende brystkreft gis mot metastaser for å lindre plager og/eller for å stoppe lokal tumorvekst som kan medføre mer alvorlige situasjoner i neste omgang.

Der hvor indikasjonen er på samme symptomer, bør det være klar sammenheng mellom aktuell metastase(r) og symptom(ene).

Det er ønskelig med god oversikt over tumorutbredelse, både i aktuelt behandlingsområde og i andre regioner, for tilpasning av behandlingssopplegget. Man krever vanligvis radiologisk freistilling av behandlingstrengende område: røntgen, skjelettscintigrafi og/eller MR ved skjelettmetastaser; CT thorax ved lungemetastaser, oftest også ved lymfemetastaser/bløtvevsmetastaser; MR caput ved hjernemetastaser.

Vanlig fraksjonering ved palliativ strålebehandling er 3 Gy x 10. Mot smertefulle skjelettmetastaser kan 8 Gy x 1 gis. Det har i studier gitt like effektiv smertelindring som 3 Gy x 10, men synes å gi mindre mineralisering av ben enn 3 Gy x 10. Behandlingen med 8 Gy x 1 er oftest gitt til pasienter med antatt kort levetid når hurtig symptomlindring og kort behandlingstid er viktigst. Denne behandlingen kan gjentas ved tilbakefall av smertene.

Ved frakturrisiko i columna og lange rørknokler gis vanligvis 3 Gy x 10. Operativ fiksering bør vurderes før stråleterapi for pasienter i god allmenntilstand.

Ved multiple hjernemetastaser gis 3 Gy x 10 mot total hjerne. Ved 1-2 hjernemetastaser kan man vurdere operasjon etterfulgt av konsoliderende stråleterapi. Postoperativ strålebehandling starter når operasjonsfeltet er helt tilhelet, vanligvis i løpet av 2-4 uker. Eventuelt kan det også vurderes kun stereotaktisk strålebehandling ved solitære/oligo-metastaser.

I enkelte tilfeller kan andre fraksjoneringsregimer være aktuelle (for eksempel 2 Gy x 20-25).

11.3 Medikamentell endokrin behandling

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, å lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen.

Ved potensielt endokrin følsom metastatisk sykdom, vil det primært ofte være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ingen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. I tillegg gir endokrin behandling mindre bivirkninger (256). Grunnlaget for valg av primær behandlingsstrategi bør være: i hvilken grad sykdommen oppfattes som endokrin følsom, sykdomsutbredelse (spesielt visceralt), hvor raskt sykdomsutviklingen har vært (aggressivitet). Noen pasienter har rask sykdomsutvikling slik at cytostatika bør velges innledningsvis. Det gjelder pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspnoe på grunn av lungecarcinomatose.

For å velge endokrin behandling kreves derfor:

- Tumor er ER og/eller PgR positiv
- Sykdomsutviklingen tillater å avvente en endokrin respons (6 – 8 uker)

Tidligere var antiøstrogenet tamoxifen førstevalget i behandlingen av reseptor positiv metastatisk sykdom pga. medikamentets effektivitet og lave toksisitet. Etter introduksjonen av spesifikke aromatasehemmere, ble dette bildet endret. Antiaromatasemidler (non-steroidale eller steroidale) ble et førstevalg hos postmenopausale kvinner hvor enten de har brukt tamoxifen adjuvant eller ikke (257). Av nyere medikamenter har anti-østrogener fulvestrant vist effekter ved metastatisk brystkreft, også etter bruk av aromatasehemmer (258). I tillegg viser flere studier at fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer (259-261). Megestrolacetat ble benyttet regelmessig etter progresjon på tamoxifen før aromatasehemmer ble introdusert (262). I dag vil dette medikamentet i noen tilfeller kunne ha en plass etter behandling med de overnevnte medikamenter. Det er flere studier som viser effekt av å benytte steroidale aromatasehemmer (exemestane) etter non-steroidal (letrozole, anastrozole) mens det er mindre dokumentasjon for bruk av non-steroidal etter steroidale (263). I tillegg finnes det studier som viser effekter av østrogenterapi (264;265).

Everolimus i kombinasjon med exemestane eller tamoxifen, etter tidligere bruk av aromatasehemmer (for exemestane, etter non-steroidal aromatasehemmer), har vist betydelig effekt på progresjonsfri overlevelse (266;267). Bolero-2 studien (fase 3) viste 7 mnd økning i progresjonsfri overlevelse (HR 0.36; 95% CI 0.28-0.45), totaloverlevelsesdata er ennå ikke modne. Tamrad studien (fase 2) viste 4.5 mnd økning i progresjonsfri overlevelse (HR 0.54; 95% CI 0.36-0.81), og også bedring i totaloverlevelse (HR 0.45; 95% CI 0.24-0.81). Resultatene viser at endokrin behandling kombinert med everolimus kan gi betydelige effekter ved progresjon/tilbakefall etter bruk av aromatasehemmer.

Everolimus i kombinasjon med eksemestan er derfor et behandlingsvalg etter progresjon på letrozol/anastrozol, vanligvis i 2. eller 3. linje. Everolimus i

kombinasjon med tamoxifen kan være et alternativ, dersom eksemestane tidligere er benyttet. Legemidlet faller inn under blåreseptordningen (søkes på paragraf 3a).

Everolimus (Afinitor) i behandling av hormonfølsom metastatisk brystkreft er til vurdering i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Det er ingen internasjonal konsensus for hvilken medikamentrekkefølge som bør benyttes etter at aromatasehemmer har vært benyttet. Onkolog bør ha ansvar for all sekvensiell endokrinbehandling ved avansert brystkreftsykdom.

Følgende endokrine medikamentgrupper anses å kunne ha en plass:

- Antiøstrogen (fulvestrant, tamoxifen)
- Antiaromatase midler (anastrozole, exemestane, letrozole)
- Gestagener (megestrolacetat)
- Østrogener (omtales ikke i den nedenstående anbefaling, da det gjelder enkeltpasienter og krever spesialkompetanse).

Endokrin behandling hos pre- og perimenopausale kvinner

Hvis man er usikker på menopausal status, mål FSH og LH.

1. linje

- LHRH analog (for eksempel goserelin (Zoladex®) 3,6 mg s.c. hver 4. uke). Hvis man observerer effekt, skal LHRH-analog vurderes erstattet med ovarialbestråling eller oophorectomi.

Hvis østrogen-nivået anses å ha falt i god tid før metastaser oppstod, bør det legges til behandling som for første linje ved postmenopausal status.

2. linje og videre som for postmenopausale (fra 1. linje)(se nedenfor).

Endokrin behandling hos postmenopausale kvinner

Se oversikten under.

Spesielle forhold for HER2 positive:

TransATAC/BIG 1-98 gir holdepunkter for kortvarig/beskjeden effekt av endokrin behandling hos HER2 positive. Men så lenge sykdomsutviklingen tillater å avvente en endokrin respons, bør likevel endokrin behandling forsøkes. To studier (TAnDEM og EGF30008) viser effekt på progresjonsfri overlevelse ved å kombinere endokrin behandling med HER2 rettet behandling,

sammenlignet med kun endokrin behandling (HR henholdsvis 0.63 og 0.71) (268;269). Studiene mangler en arm med bare HER2 rettet behandling alene, noe som gir en viss usikkerhet i hva en oppnår med kombinasjonsbehandling. I tillegg har vi ikke data som sier noe om sekvensiell behandling versus kombinasjonsbehandling. Resultatene fra studien kan likevel understøtte bruk av HER2-rettet behandling i kombinasjon med endokrin behandling. Dette oppfattes som en behandlingsopsjon.

Anbefalt endokrin behandling av metastatisk brystkreft

Da det foreligger få resultater som taler for at en spesiell behandlingssekvens (i behandlingslinjene) av endokrin behandling ved metastaser gir best resultat, er det valgt å foreslå behandlingsvalg innen linjene, hvor valget av behandling innenfor disse bør tas av behandlende lege i tråd med oversikten under, sett i lys av sykdomsstadium, forventet effekt og bivirkningsnivå.

NBCGs oversikt over anbefalt endokrin behandling ved metastaser gjeldende fra 1. September 2013

Ved premenopausal status anbefales LHRH agonist, deretter videre behandling som for postmenopausale.

Det er anført flere anbefalte behandlingsvalg i behandlingslinjene, da det ikke foreligger sikre data som tilsier at en spesiell behandlingsrekkefølge bør følges. I noen tilfeller kan det være aktuelt å starte behandling med behandlingslinje 2+3 nedenfor.

	Medikament	Spesifikasjon	Kommentar
Behandlingslinje 1	Aromatasehemmer (AI)	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.	¹ Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, men oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg/dose ¹)	Ikke førstesteg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen. ³	
Behandlingslinje 2+3	Eksemestan + everolimus	Dersom tidligere progresjon på letrozol/anastrozol	Behandlingsvalg i 2. og 3. linje kan være avhengig av individuell vurdering av hva som vil være til nytte for den enkelte pasient (inkludert sykdomsstadium, forventet effekt og bivirkningsnivå) *Steroidal AI kan benyttes etter progresjon på non-steroidal AI (eller motsatt)
	Tamoxifen + everolimus	Dersom tidligere progresjon på AI og eksemestan ikke er aktuelt behandlingsvalg	
	Aromatasehemmer*	Dersom tidligere ikke benyttet eller kun en type AI er benyttet tidligere og everolimus ikke er ønsket behandling	
	Fulvestrant (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	
Behandlingslinje 4 og videre	Et av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østrogenbehandling		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi.

11.4 Medikamentell cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen. Introduksjonen av moderne systemisk behandling synes å ha økt overlevelsen hos pasienter med metastatisk sykdom. Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Onkolog bør ha ansvar for all cytostatikabehandling ved avansert brystkreftsykdom.

Ved avansert/metastatisk ca. mammae skal man (dersom det ikke er gjort tidligere) hvis mulig biopsere metastasen og undersøke for hormonreseptorstatus og HER2-status.

Cytostatikabehandling er aktuell som første linjes behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialet er hormonreseptor positiv, er cytostatikabehandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Ved HER2 positive tumores er det grunnlag for HER2-rettet behandling i kombinasjon med cytostatika. Dette har klare konsekvenser for valg av behandling. Indikasjon for ikke-hormonell systemisk behandling bør alltid vurderes av onkolog (eller spesialist med bred medisinsk/onkologisk kompetanse).

De to mest effektive enkeltgrupper av cytostatika i behandlingen av metastatisk brystkreft er anthracykliner og taxaner (270; 271). Om det har noen betydning hvilken rekkefølge disse anvendes i, er usikkert. Det kan være forskjeller med hensyn til responsrate og tid til progresjon (TTP), men det er sjelden at dette oversettes til forlenget totaloverlevelse. I Norge, som i svært mange andre land, har man siden 80-tallet brukt anthracyklinholdige regimer som 1. linjes behandling.

Men internasjonalt er det nå mer vanlig at HER2 positive pasienter får trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i første linje. For pasienter som har fått både antracycliner og taxaner i adjuvant med metastaser innen 12 måneder er det lite trolig at gjentatt bruk av noen av disse cytostatika være til nytte. Hos pasienter som har fått residiv mellom 12 og 24 måneder etter adjuvant behandling, er også forventningen om effekt begrenset. Dette tilsier at det er mest aktuelt å forsøke annen type cytostatika.

Cardiotoksisitet og antracyklinbehandling:

Rydberg og medarbeidere har kartlagt cardiotoksisitet, i forbindelse med bruk av epirubicin ved metastaser (272). Studien omfatter pasienter behandlet i Danmark mellom 1983 og 2003, og vil ikke direkte kunne avspeile dagens behandling av brystkreftpasienter, inkludert stråleterapi og hormonell behandling. Likevel påpeker den at blant annet alder, predisposisjon for hjertesykdom, hormonbehandling ved metastaser, påvirker risiko for utvikling av hjertesvikt innenfor de neste 2.5 år. På grunnlag av disse resultatene mener NBCG det bør presiseres følgende ved bruk av antracycliner ved metastaser:

Det anbefales årvåkenhet for hjertetoksisitet ved lengre tids bruk av antracyclin, og å ha lav terskel for å benytte MUGA/Ekkokardiografi i behandlingsoppfølging. 900 mg/m² epirubicin (550 mg doxorubicin) må oppfattes som en maksimal grense, og den reelle faregrense kan avhenge av blant annet alder og predisposisjon for hjertesykdom.

11.4.1 Behandlingsanbefalinger: HER2 negative pasienter

1. linje behandling

Ved følgende scenarier er det aktuelt med antracyklinholdige regimer:

- Pasienten har ikke fått adjuvant kjemoterapi,
- Pasienten har fått adjuvant kjemoterapi som ikke inneholdt anthracykliner (eksempelvis CMF)
- Det er gått > 24 mnd etter avsluttet adjuvant/neoadjuvant behandling som inneholdt anthracykliner (for eksempel FEC, epirubicin):

NBCG har angitt følgende antracyklinholdige regimer som aktuelle:

1. FEC (273-275)
2. FAC (276)
3. Epirubicin monoterapi (277)
4. Lavdose adriamycin (278-280)
5. Pegylert liposomalt doxorubicin (281)

Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (282). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensning som i dag benyttes på antracykliner (283).

NBCG mener at PLD kan ha spesiell nytte der hvor det er viktig å ta hensyn til hjertetoksisitet på grunn av alder, predisposisjon for hjertesykdom, ved høye kumulative doser og ved HER2 positiv sykdom.

Hvorvidt man skal velge kombinasjonsregimer eller enkeltstoffregimer er under stadig diskusjon. Kombinasjonsregimer har nok høyere responsrater og lengre TTP, men heller ikke her oversettes dette nødvendigvis til økt totaloverlevelse (284).

Hvis pasienten har fått antracyklinholdig adjuvant/neoadjuvant behandling < 24 måneder tidligere anbefales bruk av taxaner.

NBCG har angitt følgende taxanregimer som aktuelle, hvor valget kan være avhengig av funksjonstilstand, toksisitet, alder eller andre faktorer:

- Docetaxel monoterapi 100 mg/m² hver 3 uke har gjennom to fase III studier dokumentert bedret TTP enn annen 2. linjes kjemoterapi. Docetaxel (285;286).
- Paclitaxel 80 – 90 mg/m² ukentlig (287-289)
Ukentlig paclitaxel i doser på 80 – 100 mg/m² har i flere fase II studier viste høye responsrater, men nivå 1 evidens finnes ikke. En norsk fase II studie med ukedose paclitaxel i 1.linje har vist responsrate på 39.4 % og clinical benefit på 66.7 %.
- Docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke + capecitabine 1000 mg/m² x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag: Kombinasjonen docetaxel/capecitabine er vist å være bedre enn docetaxel alene i én fase III studie bl.a. ved å gi øket overlevelse. (I studien ga man docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke + capecitabine 1250 mg/m² x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag. Mange måtte redusere capecitabine-dosen til 1000 mg/m² på grunn av bivirkninger, og det anbefales å benytte denne doseringen som utgangspunkt. NBCGs erfaring er at dette behandlingsregime er mer toksisk enn monoterapi. Kombinasjonen er heller ikke sammenlignet med samme medikamenter i sekvens.
- Docetaxel® (docetaxel) 35 mg/m² ukentlig (6 av 8 uker) (239;242)
Ukentlig docetaxel har vist responsrater mellom 30 og 40 % i flere fase II studier. Nivå1 evidens finnes ikke. Oppfattes ikke å gi vesentlige bivirkningsfordeler sammenlignet med docetaxel hver 3. uke.
- Albuminbundet paclitaxel: Det foreligger studier som har vist likeverdig eller bedre effekt ved bruk av albuminbundet paclitaxel (Abraxane) enn docetaxel (290).

2. linje behandling

Hvis man har benyttet antracyklinholdig regime som 1 linje

- Docetaxel 100 mg/m² hver 3. uke (se 1. linje behandling).
- Paclitaxel 80 – 90 mg/m² ukentlig (se 1. linje behandling).
- Docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke + capecitabine 1000 mg/m² x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag (se 1. linje behandling).
- Docetaxel 35 mg/m² ukentlig (6 av 8 uker) (se 1. linje behandling).
- Albuminbundet paclitaxel (se 1. linje behandling).

Hvis taxaner ble benyttet som 1. linje, men ikke i kombinasjon med capecitabine:

- Capecitabine 1000-1250 mg/m² x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag (291-293).
Capecitabine har i flere fase II studier og en norsk forskrivningsstudie vist responsrater på 20 – 30 % etter antracykliner og taxaner
- Vinorelbine 25 – 30 mg/m² ukentlig eller 30 – 35 mg/m² dag 1 og dag 8 hver 3. uke (294). Dokumentasjonen for vinorelbine etter antracykliner og taxaner er ikke så god som for capecitabine, men regimet benyttes

regelmessig ved flere institusjoner i Norge, med observasjon av responser og liten grad av toksisitet.

- Eribulin 1.23 mg/m² dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus).
EMBRACE studien randomiserte pasienter som hadde gjennomgått flere behandlingslinjer, inkludert antracycliner og taxaner, mellom eribulin og "physicians treatment choice". Resultatene viste signifikant økt overlevelse for pasienter som fikk eribulin (2.5 mnd økt median overlevelse) (295). Subgruppeanalyse viste at effekten av eribulin også var til stede hos pasienter som tidligere hadde fått capecitabine. På SABCS 2012 ble det presentert data fra en randomisert fase 3 studie av eribulin versus capecitabine, hos pasienter som tidligere har vært behandlet med antracycliner og taxaner (296). Studien viste ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom eribulin og capecitabine (HR 0.879; 95% CI: 0.770-1.003; p=0.056). Eksplorativ subgruppeanalyse tyder på at trippel negative kan ha større nytte av eribulin, men dette trenger bekreftende studier. Resultatene taler for at Halaven (eribulin mesylat) bør sidestilles med capecitabine som behandlingsvalg etter gjennomgått behandling med antracyclin og taxan).

Eribulin (Halaven) som 2./3. linje kjemoterapi ved metastatisk brystkreft er til vurdering i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten

Hvis docetaxel/capecitabine har benyttet i 1. linje

- Vinorelbine 25 – 30 mg/m² ukentlig, eller 30 – 35 mg/m² dag 1 og dag 8 hver 3. uke (294), eller peroral vinorelbine (60 mg/m² ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m² ukentlig)
- Eribulin 1.23 mg/m² dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus)

3.linje behandling

Indikasjon bør vurderes nøye. Avhengig av hva som ble benyttet i 2. linje kan et av følgende være aktuelt:

- Capecitabine 1000-1250 mg/m² x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag
- Vinorelbine 25 – 30 mg/m² ukentlig, eller 30 – 35 mg/m² dag 1 og dag 8 hver 3. uke (294), eller peroral vinorelbine (60 mg/m² ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m² ukentlig).
- Eribulin 1.23 mg/m² dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus)
- Gemcitabine 1000 mg/ m² i.v. dag 1, 8 og 15. 28 dagers syklus (297).

Det finnes en rekke andre regimer i litteraturen som NBCG ikke har tatt stilling til, men de angitte regimer er ansett som veletablerte og tar hensyn til det viktigste elementet i palliativ kjemoterapi: Å lindre gjennom å hindre sykdomsprogresjon med samtidig lav toksisitet.

Eribulin (Halaven) som 2./3. linje kjemoterapi ved metastatisk brystkreft er til vurdering i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i

spesialisthelsetjenesten.

Spesielle forhold for trippel negative pasienter:

For trippel negative er det internasjonalt økende bruk av cisplatin/carboplatin-holdige regimer. Det er også økende rapportering om relativt gode responsdata på kombinasjonen carboplatin og gemcitabine etter bruk av antracyclin/taxan. Responsrater på rundt 33 % er rapportert (298-300). NCBG anser dette å være en behandlingsopsjon ved trippel negativ mamma-cancer.

11.4.2 Behandlingsanbefalinger HER2-positive pasienter

Selv om det er vist meget gode responser ved å kombinere kjemoterapi med trastuzumab i første linje, har likevel antracyclinholdig regimer (uten trastuzumab) vært førstevalget i de fleste tilfeller. Det viktigste argumentet for å starte med et antracyclinholdig regime har vært risiko for cardiotoxisitet og fallende LVEF på grunn av den lange halveringstiden til trastuzumab og muligheter for økt hjertetoxisitet ved synergi med antracyclin dersom antracyclin gis etter progresjon på trastuzumab-holdig regime. Men da pegylert liposomalt doxorubicin reduserer risiko for cardiotoxisitet i denne sammenheng (301;302), vil det være grunnlag for å kunne introdusere antracycliner, primært i form av liposomalt antracyclin, etter at annen kjemoterapi i kombinasjon med HER2-rettet behandling er benyttet og ikke lenger gir effekt.

1. linjes behandling:

Hvis tumor er HER2 positiv, bør trastuzumab enten kombineres med taxan (303-305) eller alternativt med vinorelbine. HERNIA studien som nylig ble publisert (randomisert fase 3 studie), viste at tid til progresjon er identisk for trastuzumab i kombinasjon med vinorelbine sammenlignet med trastuzumab i kombinasjon med docetaxel (306). Effekten av vinorelbine i kombinasjon med trastuzumab understøttes også av fase 2 studier (294;307).

CLEOPATRA studien, som randomiserte HER2 positive pasienter mellom docetaxel (75 mg/m²/3qw + trastuzumab/3qw og docetaxel + trastuzumab+pertuzumab (840 mg loading dose etterfulgt av 420 mg/3qw) i 1. linje, viste betydelig bedring i progresjonsfri overlevelse (HR 0.62; 95% CI 0.51-0.75) og totaloverlevelse (HR 0.64; 95% CI 0.47-0.88) i pertuzumab armen (308;309). Pertuzumab er nå godkjent i Norge, men er ikke vurdert helseøkonomisk. Kombinasjonen av docetaxel, trastuzumab og pertuzumab oppfattes å være en behandlingsopsjon i 1. linjes behandling.

Pertuzumab (Perjeta) i førstelinje behandling av HER2-positiv metastatisk brystcancer er til vurdering i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Det anbefales et av følgende regimer hos HER2 positive:

- Paclitaxel + trastuzumab (303;305)
- Docetaxel+ trastuzumab (304)
- Vinorelbine 30-35 mg/m² dag 1+dag 8/hver 3. uke + trastuzumab
- Docetaxel (75 mg/m²) + trastuzumab + pertuzumab (420 mg etter loading dose) hver 3. uke

Hvis allmenntilstand, alder, forventet tolerabilitet eller pasientpreferanse ikke taler for bruk av taxan eller vinorelbine, kan trastuzumab monoterapi vurderes (310).

2. linje/3. linje behandling:

Bruk av trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i 2. linje, etter progresjon på 1. linjes behandling (trastuzumab i kombinasjon med første linjes kjemoterapi) gir mulighet for klinisk nytteeffekt. Det er vist effekt av å fortsette bruk av trastuzumab i kombinasjon med capecitabine, sammenlignet med capecitabine som monoterapi - etter progresjon på trastuzumab sammen med annen type kjemoterapi (311).

Den kombinerte HER2/HER1 hemmeren lapatinib har i kombinasjon med capecitabine vist dobling av progresjonsfri overlevelse (4 måneder) sammenlignet med capecitabine alene hos pasienter som tidligere har benyttet antracyclin, taxan og trastuzumab (312). I tillegg har lapatinib vist effekt i monoterapistudier etter tidligere trastuzumab. Det er også vist effekter hos pasienter med hjernemetastaser. NCCO mener effekten av lapatinib er tilstrekkelig dokumentert for å anbefale bruk av dette i kombinasjon med capecitabine.

Følgende behandlingsvalg foreligger ved 2. og eventuelt 3. linjes behandling:

- Trastuzumab i kombinasjon med det cytostatikum som ikke ble benyttet i første linje (konferer 1. linjes behandling).
- Lapatinib (1250 mg po x 1 daglig) i kombinasjon med capecitabine (1000 mg/m² po x 2 daglig i 14 av 21 dagers syklus). Det må søkes om individuell refusjon på paragraf 3a for å få dekket kostnadene ved lapatinib.
- Trastuzumab i kombinasjon med Capecitabine (1000 mg/m² x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag).
- Trastuzumab i kombinasjon med lapatinib

4. (evt 3.) linjes behandling:

- Pegylert liposomalt doxorubicin (281). Dosering: 40 mg i.v. hver 28. dag.

Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert

risiko for hjertetoksisitet (282). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (283).

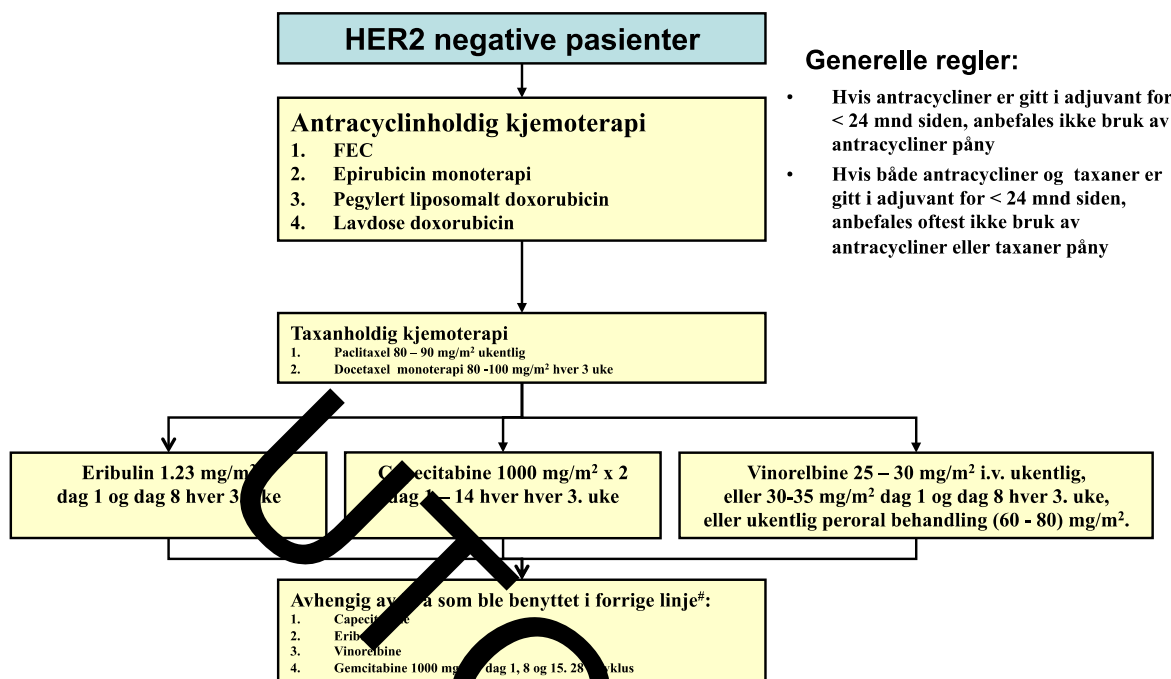
NBCG mener at PLD kan ha spesiell nytte der hvor det er viktig å ta hensyn til hjertetoksisitet på grunn av alder, predisposisjon for hjertesykdom, ved høye kumulative doser og ved HER2 positiv sykdom.

UTGÅTT

Skjematisk oversikt over cytostatisk behandling av metastaser

NBCGs retningslinjer for

CYTOSTATISK BEHANDLING AV METASTATISK/AVANSERT BRYSTKREFT*



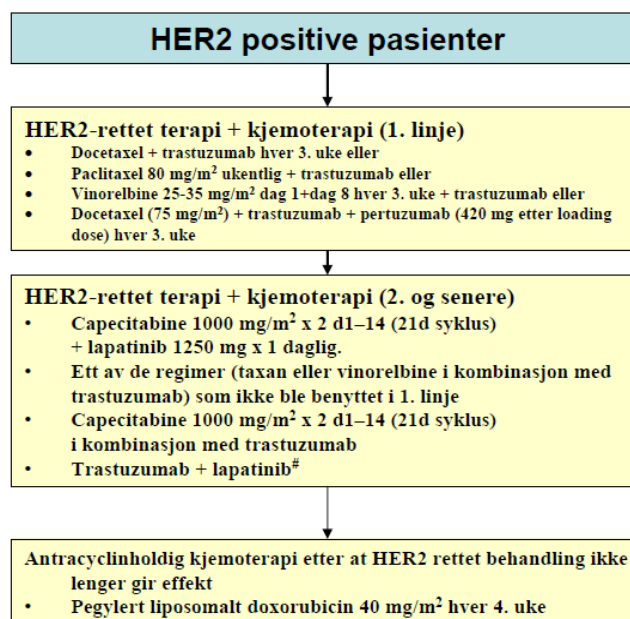
*Cytostatikabehandling er aktuell som behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialt er hormonreseptor positiv, er cytostatikabehandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Indikasjon for kjemoterapi må vurderes nøye, spesielt etter at flere cytostatika er blitt prøvd. Antall behandlingslinjer kan derfor variere.

[#]For trippel negative spesielt kan cisplatin/carboplatin-holdige regimer vurderes. For eksempel i kombinasjon med gemcitabine.

NBCG 01.07.13 – Godkjent ved: Erik Skovfjell, NBCG, gjeldende fra 1. september 2013

Generelle regler:

- Hvis antracycliner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales ikke bruk av antracycliner påny
- Hvis både antracycliner og taxaner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales oftest ikke bruk av antracycliner eller taxaner påny



*Cytostatikabehandling er aktuell som behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialt er hormonreseptor positiv, er cytostatisk behandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Indikasjon for kjemoterapi må vurderes nøye, spesielt etter at flere cytostatikum er prøvd. Antall behandlingslinjer kan derfor variere.

#Trastuzumab + lapatinib oppfattes å ha mindre effekt enn kjemoterapi i HER2-rettet behandling. Kombinasjonen er spesielt aktuell ved langsomt utviklende sykdom og/eller manglende toleranse for kjemoterapi pga. komorbiditet.

NBCG 01.07.13 – Godkjent av Erik Wist Leder NBCG – Gjelder fra 1. september 2013

11.5 Skjelettmetastaser og bruk av benresorpsjonshemmer

Cirka 70 % av pasientene som opplever utvikling av metastaser, vil på et eller annet tidspunkt utvikle skjelettmetastaser. Til sammenligning ses lunge og levermetastaser hos 27 % (313). Dette skulle tilsi at hvert år vil ca. 630 kvinner i Norge med brystkreft utvikle skjelettmetastaser. Hos 60 % er skjelettet det sted hvor tilbakefall først manifesterer seg (313).

Typisk er median overlevelse for kvinner med bare spredning til skjelett 3 år (314). Skjelettmetastaser oppstår når tumorceller i primærtumor løsner og vandrer med blodstrømmen og slår seg ned i ben. Tumorcellene frigjør osteoklast-aktiverende faktorer som leder til benresorpsjon og svekkelse av benet. Det er påvist IL-11 genekspressjon hos enkelte primære invasive mammacancere og det er antydnet at dette cytokinet er en mulig biologisk prediktiv faktor for utvikling av skjelettmetastaser (315).

Spredning til skjelett forårsaker betydelig morbiditet. Pasienten opplever til dels meget sterke smerter og aktivitetsnivået blir redusert. Patologiske frakturer kan ha meget store konsekvenser for pasienten. Sammenfall av vertebrae eller frakturer av femora kan fullstendig invalidisere pasienten.

Anbefalinger.

Hvis det foreligger osteolytiske metastaser, med eller uten ledsagende smerter, vil behandling med bisfosfonater eller denosumab være en

aktuell tilleggsbehandling til endokrin behandling eller behandling med cytostatika, i henhold til nedenstående anbefaling.

Dette er vist gjennom behandling med intravenøs pamidronat (316;317) og zoledronat (318). Ibandronat oralt eller intravenøst er et annet alternativ (319;320). Zoledronat er vist å være noe mer effektiv enn pamidronat (321). Det er ikke gjort direkte head-to-head-sammenligninger mellom zoledronat og ibandronat.

En slik behandling har ingen innflytelse på levetiden, men man oppnår å redusere omfanget av komplikasjoner fra skjelett (patologiske frakturer, kirurgi for truende frakturer, nødvendig strålebehandling, kompresjon av medulla spinalis og hypercalcemi). Evidensnivå A.

Denosumab (subcutan administrasjon) har vist seg å gi mindre skjelettrelaterte hendelser enn zoledronsyre (322), men zoledronsyre har lavere kostnader, jfr. Statens legemiddelverk (323).

UTGÅTT

Tabell 16. Anbefalinger av bruk av benresepsjonshemmere (bisfosfonater eller denosumab)

Anbefalinger	
Hormonreseptor negativ sykdom	Hormonreseptor positiv sykdom
Pasienter som starter kjemoterapi pga. metastatisk sykdom og som har både parenchymmetastaser og skjelettmetastaser bør observeres med hensyn på respons i 2-3 måneder før man tar stilling til om pasienten i tillegg skal ha benresorpsjonshemmer. Dette gjelder spesielt ved 1. linjes kjemoterapi. Ved god respons (CR/PR) er det rimelig å avvente behandling med bisfosfonater.	Pasienter med antatt endokrin følsom sykdom i skjelettet bør avvente effekt av denne behandlingen (3 – 4 måneder) før behandling med benresorpsjonshemmer vurderes.
Pasienter som har progredierende osteolytiske metastaser, men ikke parenchymmetastaser og hvor kjemoterapi er indiskutert, skal anbefales tillegg av benresorpsjonshemmer i 12-24 måneder eller til 1. hendelse i skjelettet. Man legger mer ikke inn en observasjonsperiode da det er vanskelig å vurdere respons i skjelettet. Ved første gangs påvisning av osteolytisk metastase som anses lett å observere, vil det være grunnlag for å avvente bruk av bisfosfonater, hvis ikke symptomene tilsier noe annet.	Hvis pasienten er betydelig smerteplaget på tidspunktet for oppstart av endokrin behandling og smertene lar seg dårlig kontrollere med tradisjonelle analgetika, bør også benresorpsjonshemmervurderes brukt umiddelbart. Behandlingen fortsetter i 12-24 måneder eller til 1. hendelse i skjelettet.
Ved 2 linjes kjemoterapi, hvor forventningen om respons er mindre og responsvarigheten vanligvis er kortere, kan denne observasjonstiden forkortes eller sløyfes.	Ved manglende respons på endokrin behandling gjøres de samme vurderinger som beskrevet under hormonreseptor negativ sykdom
Hvis pasienten er betydelig smerteplaget på tidspunktet for oppstart av kjemoterapi og smertene lar seg dårlig kontrollere med tradisjonelle analgetika, bør også benresorpsjonshemmervurderes brukt umiddelbart.	
Behandlingen fortsetter i 12-24 måneder eller til 1. hendelse i skjelettet	

Når behandlingen med bisfosfonater eller denosumab initieres, vil være avhengig av hvilket sykdomsscenario som foreligger.

Doser og administrasjonsmåte:

Bisfosfonat

- Zoledronat 4 mg i.v. hver 3-4 uke
- Pamidronat 90 mg iv hver 3- 4. uke
- Ibandronat 6 mg i.v. hver 3 – 4 uke
- Ibandronat finnes også som kapsler (til peroral behandling) og doseres 50 mg x 1.

Denosumab

- Denosumab (Xgeva) 120 mg s.c. hver 4 uke. Fra og med 1. januar 2014 forskrives denosumab som helseforetaksresept (H-resept)(med kode 5BX04).

Det er rapportert økt frekvens av komplikasjoner fra kjeven inkludert osteonekrose og infeksjoner etter bruk av intravenøs bifosfonatbehandling (324). Det samme gjelder denosumab. Det er anbefalt å avdekke behov for tannlegeundersøkelse og -behandling før bisfosfonater eller denosumab oppstartes, da tanntrekking og infeksjoner gir risiko for osteonekrose og osteomyelitt. Invasiv tannbehandling bør om mulig unngås hos pasienter under behandling med bisfosfonater eller denosumab. Tannkirurgi kan forverre tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling med bisfosfonater.

Det henvises til felleskatalogen for retningslinjer for bruk av det enkelte preparat.

Konsekvens for oppfølging?

Når skjelettmetastaser er så hyppig, skal man da gjøre undersøkelser med henblikk på å oppdage slike før pasienten får symptomer f. eks i form av smerter? Skjelettscintigrafi er en følsom metode, men hvis pasienten ikke har noen symptomer, rtg. thorax er negativ og alkaliske fosfataser er normale, vil bare 1 % av undersøkelsene vise patologi (325). Å gjøre repeterende skjelettscintigrafier anbefales derfor ikke (se for øvrig kapittel 8).

Hypercalcemi

Hypercalcemi observeres hos en tredel av kvinner med avansert og metastatisk brystkreft (313). Hypercalcemi gir en rekke plagsomme symptomer og kan være livstruende. Disse forsvinner når normalisering av calciumverdien finner sted. Det er derfor viktig å behandle raskt og korrekt.

Anbefaling: Standardbehandling av hypercalcemi (326):

- 1: Rehydrering av pasienten
- 2: Rikelig væsketilførsel
- 3: Intravenøs zoledronat 4 mg i.v. over 5 – 10 minutter.

Zoledronat er i en sammenlignende studie vist å være pamidronat overlegen (327), men pamidronat 60 – 90 mg over 2 timer kan benyttes.

UTGÅTT

12 Sjeldne svulster

Disse svulstene er sjeldne, men er viktig å være klar over, da de skal behandles forskjellig fra de øvrige mammakarsinomer.

Anbefaling

Alle sarkomatoide svulster bør henvises til regionale mammakirurgiske sentra for behandling.

12.1 Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom)

Sarkomatoide karsinomer er svulster med maligne epiteliale og heterologe elementer (328). Svulstene utgjør under 1 % av de maligne svulstene i mamma. Klinisk skiller disse seg lite fra de vanlige karsinomene. Mikroskopisk sees varierende grad av epitelial differensiering, enten i form av DCIS og/eller epitelial differensiering av den invasive komponenten. Av og til kan den epiteliale differensieringen kun gjenkjennes ved hjelp av immunhistokjemisk undersøkelse med epiteliale markører eller elektronmikroskopisk. Den sarkomatoide komponenten er oftest et som varianter av et høygradig malignt sarkom. Svulstene metastaserer som oftest hematogent.

Anbefaling

Sarkomatoide karsinomer skal behandles multimodalt med mammakirurgi, SN-diagnostikk, eventuelt alletoanrett, og eventuelt adjuvant kjemoterapi som i så fall også bør være sarkomorientert. Nytt av adjuvant kjemoterapi er ikke dokumentert, og må diskuteres i hvert enkelt tilfelle. Evidensnivå B

12.2 Phyllodestumor (tidligere kalt cystosarcoma phyllodes)

WHO definerer phyllodestumor som "en mer eller mindre velavgrenset lesjon bestående av bindevev og epiteliale elementer, som ved fibroadenomer, men med større celletetthet og varierende grad av atypi i den stromale komponenten" (329). Phyllodestumor utgjør et bredt spekter av fibroepiteliale lesjoner, og klassifiseres som benign, borderline eller malign. En benign phyllodestumor kan være vanskelig å skille fra et fibroadenom. De er som regel større og snittflaten har et kløftet utseende. Det er viktig å skille phyllodestumor fra fibroadenomer, idet phyllodestumor har en utpreget residivtendens. Phyllodestumor oppstår som oftest hos eldre pasienter enn fibroadenomer, dvs. middelaldrende eller eldre pasienter. Residivtendensen gjelder både de benigne og de maligne phyllodestumores. Man må være oppmerksom på at tilsynelatende benigne phyllodestumores kan være heterogene, med maligne områder. Ved residiv kan en benign phyllodestumor en sjelden gang utvikle seg

i malign retning. En malign phyllodestumor kan videre dedifferensiere til et høygradig malignt sarkom. Metastasering skjer hematogent.

Anbefalinger

Phyllodestumores skal alle fjernes med en komplett kappe av omkringliggende normalvev. Preparatets overflate skal være makro- og mikroskopisk fri for tumorforandringer. Dersom noe av tumoroverflaten blottlegges ved inngrepet er det fare for recidivutvikling og derfor er det nødvendig å holde seg godt utenom under disseksjonen.

Ved klinisk eller billedmessig (mammografi, ultralyd eller MR) eller cytologisk (etter FNAC) mistanke om borderline eller malign phyllodestumor, bør videre utredning skje etter retningslinjer for sarkom, dvs. pasientene skal henvises sarkomsenter uten forutgående biopsi (grovnål eller åpen). Rask vekst/og eller stor tumor er typiske kjennetegn både klinisk og billedmessig. Som hovedregel behandles borderline phyllodestumor som et lavgradig sarkom og malign phyllodestumor som et høygradig malignt sarkom, men individuelle vurderinger vil forekomme.

12.3 Sarkomer

En sjelden gang forekommer rene sarkomer i bryst. Disse behandles etter de samme retningslinjer som sarkomer lokalisert andre steder. De skal behandles ved sarkomsenter. For å oppnå vide marginer er oftest mastectomi nødvendig, uten aksilleglandeltoalett.

13 Tiltak ved østrogenmangelsymptomer etter brystkreft

Det finnes både naturlige østrogen (østradiol, østriol, østron og equint østrogen), syntetiske østrogen (ethinyløstradiol, etifollin, tibolon) og fytoøstrogen (isoflavoner, lignaner). I Europa benyttes hovedsakelig østradiol, mens det i USA nesten bare benyttes equint østrogen. Dette gjør det vanskelig å sammenligne europeiske og amerikanske studier.

Østrogen kan ha generelt gunstige effekter på hestetokter, osteoporose, sentralnervøst utløste symptomer og atrofi av slimhinner, hud og hår, men også lokalt virkende effekter på tørre slimhinner i vagina og atrofi av slimhinnen. Østrogen kan gis per os, transkutant eller lokalt i form av krem eller stikkpiller.

Ved spontan eller medikamentell induisert menopause vil flertallet av kvinner få plager som hestetokter og nattevett. Årsaken er fall i østrogenproduksjonen. Behandling med østrogenpreparater kan være effektivt, men er forbundet med økt risiko for brystkreftutvikling. Women's Health Initiative Study og Million Women Study fra 2002 viste signifikant økt risiko for utvikling av brystkreft ved bruk av østrogen kombinert med gestagen for perimenopausal besvær (330;331). Bruk av bare østrogen viste derimot ikke økt risiko (332). Ved spontan menopause, vil de vasomotoriske symptomene vanligvis begynne å avta etter ca. 12 måneder.

Ved kirurgisk, radiologisk eller medikamentell ovarie-ablasjon inntreffer menopausen akutt, noe som ofte bevirker kraftigere bivirkninger enn dem man får ved naturlig menopause, der østrogen-nivåene faller sakte og progressivt. Man har ikke data som viser hvorvidt plagene ved artifiisiell menopause i snitt varer lengre eller kortere enn ved naturlig overgangsalder.

13.1 Behandlingsmuligheter

13.1.1 Hormontilskudd

Naturlige hormoner

Hos noen kvinner oppnår man ikke god symptomlindring med ikke hormonelle alternativ (se under). Dersom kvinnen har betydelige plager og lav risiko for residiv av sin brystkreftsykdom kan man vurdere å seponere bruk av endokrin behandling eller bruke østrogen for en kort periode (fortrinnsvis lokal behandling om plagene tilsier dette, men ikke samtidig med bruk av aromatasehemmer) (ikke mer enn 5 år). I slike situasjoner er det viktig med informasjon til pasienten om de usikkerheter som foreligger.

En randomisert, kontrollert studie (HABITS) viste en tre ganger økning i risiko

for en ny primær eller et lokalt tilbakefall av brystkreft hos kvinner som brukte østrogensupplement ("hormonal replacement therapy" (HRT)) (333). Den andre av de to randomiserte studiene som foreligger (Stockholmsstudien), viste ikke økt residivrisiko (334). Disse to studiene belyser ikke effekten av østrogen alene (i begge ble gestagen benyttet i tillegg, men på forskjellig måte). Østrogenbruk alene har til nå kun vært rapportert hos tidligere friske (dvs ikke brystkreft), hvor det er funnet lavere risiko for å utvikle brystkreft enn ved bruk av kombinasjonspreparater. Da vi ikke har andre data tilgjengelige for sikkerhet ved bruk etter brystkreft, frarådes på generelt grunnlag bruk av østrogen etter brystkreft. Gestagen i seg selv kan være effektivt for hetetokter og var mye brukt tidligere, men tillegg av gestagen til østrogen synes klart å øke risikoen for å utvikle brystkreft. En bør derfor være tilbakeholden med å bruke gestagen alene til brystkreftopererte kvinner.

Ca. 40 % av alle postmenopausale kvinner vil oppleve symptomer på vaginal tørrhet, kløe og urinveissymptomer. I motsetning til hetetokter, vil denne plagen gjerne øke med tiden fra menopause. Tamoxifen har noe østrogenlignende effekt i vagina og endometriet og gir derfor mindre vaginaltørrhet enn aromatasehemmere (AI). Med økende bruk av aromatasehemmere, vil problemet med atrofi i vaginalt øke. Både systemisk og vaginalt østrogen er effektiv behandling, men det er mulig vaginal behandling virker best. Ved vaginal behandling kan man bruke lavere doser østrogen enn ved systemisk behandling. Lokal østrogen-applikasjon øker sirkulerende østradiol til et slikt nivå at det må antas å kunne interferere med terapeutisk effekt hos AI brukere (335). Bruk av østrogen lokalt ender ikke i kontraindisert hos pasienter som bruker aromatasehemmere. Man kan evt. vurdere å skifte fra AI til tamoxifen for at kvinnen skal kunne benytte vaginalt østrogen.

Planteøstrogen

Planteøstrogen (fytoøstrogen) er naturlige, kjemiske forbindelser fra planter som har strukturell likhet med østrogen og som kan påvirke østrogenreceptorer (336). Kilder til planteøstrogen er bl.a. soya, rødkløver, linfrø og nattlys. Det er ikke holdepunkt for at planteøstrogen er virksomme mot overgangsalderplager og studier har vist at uttrekk fra soya og rødkløver kan stimulere tumorceller fra brystkreft in vitro (337). Brystkreftopererte bør derfor unngå slike tilskudd (336).

Syntetiske hormoner

Tibolone (Livial) er en syntetisk forbindelse med svak østrogen, progesteron og androgen-agonistisk virkning (338). Det virker godt på hetetokter og vaginal tørrhet. Tibolone hemmer enzymet sulfatase i brystet. Sulfatase regulerer dannelsen av østrogen og reduserer derved østrogenstimuleringen. I humane brystceller vil tibolone hemme proliferasjon, og medikamentet stimulerer apoptose i brystkreftceller (339). Tibolone gir ikke økt brysttetthet, og en stor studie (330) viste at assosiasjonen med brystkreft var mindre enn ved bruk av HRT, men høyere enn ren østrogenbehandling. Imidlertid er en større

prospektiv, randomisert, placebo-kontrollert studie med tibolone til brystkreftopererte nylig stoppet fordi sikkerheten ved preparatet ikke var lik placebo (LIBERATE trial, Organon 8). Vi kan derfor ikke anbefale tibolone brukt til brystkreftopererte kvinner.

13.1.2 Ikke-hormonelle alternativ

Det er utført få kliniske, randomiserte studier på ikke-hormonelle behandlingsalternativer. Placebo-effekten synes å spille en viktig rolle både i forbindelse med medikamentinduserte hetetokter og i behandlingen av disse. Det er rapportert effekt på hetetokter hos 25-70 % av placebo-behandlede pasienter (340). Studier med akupunktur har vist varierende resultat (341;342). Studiene er generelt små, og gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner. Hetetokter er mer uttalt hos kvinner som er overvektige eller som røyker. Mange kvinner forteller om symptombedring ved fysisk aktivitet. Avslapningsteknikker kan ha god effekt hos noen og hypnose har vist ca. 60 % reduksjon i hetetokter i en pilotstudie (343).

SSRI (selektive serotonin reopptak inhibitorer) og SNRI (selektive noradrenalin reopptak inhibitorer) har en virkningsmekanisme som er ukjent og uavhengig av deres antidepressive effekt. De har en del bivirkninger som hodepine, kvalme, redusert appetitt og 10-20 % avbryter behandlingen pga disse bivirkningene. Effekten er bedre enn placebo, men generelt dårligere enn for HRT. SSRI/SNRI (for eksempel Seroxat (paroxetin), Fontex (fluoksetin), Efexor (venlafaxin), Zoloft (sertralin) og Cipramil (citalopram) og Cipralex (escitalopram)) konkurrerer om binding til cytochrom 450 2D6 (CYP2D6)), som aktiverer tamoxifen gjennom konvertering til 4-hydroxy-2-N-desmethyltamoxifen (endoxifen) (344). Graden av hemming av CYP2D6 er forskjellig, fra irreversibel (paroxetin) til svak hemming (for eksempel venlafaxin og cipralex). Selv om den potensielle kliniske betydning av slike interaksjoner med tanke på behandlingseffekten av tamoxifen ennå er ukjent (345;346), er det nylig rapportert at paroxetin i kombinasjon med tamoxifen øker brystkreftdødelighet (347). Dette oppfattes å være på grunn av hemming av tamoxifen. Studien viste ikke slike effekter når tamoxifen var kombinert med andre SSRI/SNRI (fluoxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine). Likevel utelukkes det ikke at det kan være ugunstige effekter av å kombinere tamoxifen med en av disse. I andre studier har det blant annet vært sett hemmende effekter av aktivering av tamoxifen ved samtidig bruk av fluoxetin. Inntil resultater fra ytterligere studier foreligger, anbefales det å benytte antidepressiva med svak/ingen hemming av CYP2D6 (venlafaxin og citalopram), der hvor det er klar indikasjon for å benytte slik medikasjon i kombinasjon med tamoxifen. I en del tilfeller kan dette også være på bakgrunn av betydelige plager med hetetokter, selv om en da primært bør vurdere andre behandlingsvalg.

Gabapentin (Neurontin) brukes oftest i behandling av epilepsi og kroniske smerter. Medikamentet er også rapportert å gi god effekt på hetetokter, men resultatene så langt er begrenset, og man trenger mer data for å gi endelige anbefalinger. Svimmelhet og trøtthet kan være et problem hos opptil 20 %, men vil raskt avta og er oftest borte etter 4 ukers bruk (348;349).

Clonidin (Catapresan) er en alfa-adrenerg agonist som benyttes til behandling av hypertensjon. Medikamentet har opp til moderat effekt på behandling av hetetokter (40-50 % reduksjon) (340). Bivirkninger som kan opptre er munntørrehet, søvnnvansker og trøtthet.

13.1.3 Anbefaling ved hetetokter

For kvinner med moderate til kraftige hetetokter, kan man benytte SSRI/SNRI dersom pasienten ikke benytter tamoxifen (vurderes som førstevalg ved siden av gabapentin (se nedenfor)). Dersom pasienten benytter tamoxifen og trenger antidepressiv behandling (som også vil være gunstig for hetetoktene), bør det velges et middel med svak/ingen hemming av CYP2D6. Dersom ikke pasienten trenger antidepressiva, bør en vurdere andre behandlingsalternativer for hetetokter primært. Hvis det likevel er aktuelt å benytte SSRI/SNRI, bør det velges et middel med svak/ingen hemming av CYP2D6 (for eksempel venlafaxin eller citalopram).

Behandlingsforslag når SSRI/SNRI ønskes benyttet:

- Venlafaxin (Efexor) 37,5 mg daglig, økende til 75 mg daglig etter en uke.
- Paroxetin (Seroxat) 10 mg økende til 20 mg daglig etter en uke dersom symptomene vedvarer. Bør ikke benyttes sammen med tamoxifen.
- Hvis ikke tamoxifen benyttes og venlafaxin ikke har effekt, er det grunn til å skifte til paroxetin og vice versa.

SSRI og SNRI er kontraindisert for kvinner som bruker monoaminoksidase inhibitorer (Aurorix (moklobemid)) og bør brukes med forsiktighet hos kvinner med bipolar eller manisk depresjon fordi de kan gi mani (350). Dersom behandlingen ikke har effekt innen 4 uker, så vil den sannsynligvis ikke ha effekt. Gabapentin kan benyttes i opptrappende doser til 900 mg/døgn (nedre doseområde ved epilepsi-behandling). Det ser ikke ut til å være noen tilleggsgevinst ved å bruke gabapentin i tillegg til SSRI/SNRI (351).

Clonidin (Catapressan) kan benyttes i dosering 25-75 mikrogram 2 ganger daglig. Doser som brukes for å behandle hetetokter ser ikke ut til å ha effekt på blodtrykket (352).

13.1.4 Anbefaling ved atrofisk vaginitt

Ikke hormonelle behandlingsalternativ inkluderer Replens eller Repadina Plus som er tilførsel av fuktighet. Dette er ikke så effektivt som østrogen. Dersom Replens/Repadina Plus ikke har effekt, bør man vurdere vaginalt østrogen/østriol dersom pasienten ikke bruker aromatasehemmer. Andre glidemidler og saliva kan ha god effekt på vaginal tørrhet.

13.1.5 Hormonspiral

Hormonspiral Når det gjelder risiko for residiv ved inneliggende hormonspiral etter brystkreft foreligger det lite dokumentasjon. Det betyr at vi ikke kan gi

evidensbaserte vurderinger av denne problemstilling. Som et utgangspunkt for valg av prevensjon etter brystkreft, anbefales ikke hormonspiral som førstevalg. Dersom pasienten har inneliggende hormonspiral fra før diagnosen brystkreft, bør grunnlaget for å videreføre denne prevensjonsmåte vurderes. Hvis den har sittet inne i flere år, oppfattes det som lite sannsynlig at dette vil medføre risiko (hormon-nivået avtar med tiden).

UTGÅTT

14 Fysioterapi til brystkreftopererte kvinner

14.1 Forekomst av behandlingsrelaterte plager etter brystkreft

De vanligste komplikasjonene etter brystkreftbehandling er smerter; både i operasjonsarr, bryst og arm. Opptil 48 % av brystkreftopererte kvinner har rapportert om vedvarende smerter 2 år etter operasjonen (353). Videre er nedsatt skulderbevegelighet, overvekt og lymfødem som følge av brystkreftbehandlingen vanlig forekommende. Rapportene om lymfødem i bryst og arm etter aksille-glandel-toalett varierer i forhold til målemetode. Selvrapportert lymfødem angis i opp mot 40-50 %, mens med mer objektive målemetoder for lymfødem i armen er variasjonen i forekomst mellom 13 og 20 % (354). Tyngdefølelse og ubehag i armen rapporteres ofte som en del av diagnosen lymfødem (353), men gir seg ikke nødvendigvis utslag i hevelse (355). Det viktigste symptomet på lymfødem er hevelse (354;356). Fatigue (kronisk tretthet etter kreftbehandling) er svært vanlig hos brystkreftpasienter. Både symptomer og forekomst av fatigue øker med alderen (357).

14.2 Fysioterapi til brystkreftopererte

Transcutan elektrisk nervestimulering (TENS) kan være et effektivt fysioterapiverktøy mot smerter etter brystkreftbehandling (356). Tilrettelagte øvelser for økt skuldermobilitet tidlig i behandlingsforløpet (ment som dagen etter eller få dager etter operasjonen) med instruksjon av fysioterapeut virker forebyggende på nedsatt skulderbevegelighet og lymfødemutvikling (356;358). Antall repetisjoner og hyppighet på øvelsene skal gradvis økes i ukene etter operasjonen. Tilrettelagt fysisk aktivitet med fokus på kondisjon, vekttrening, generell styrketrening, samt aerobisc har positiv effekt på skulderfunksjonen, generell fysisk funksjon, maksimalt O₂ opptak, helse relatert livskvalitet, overvekt og fatigue (356;357;359). Treningen skal doseres individuelt etter; hvilke ønsker og behov pasienten har, pasientens forutsetninger (fysisk form før diagnosen) og hvilken type behandling pasienten har gjennomgått. Fysisk aktivitet og trening organisert i grupper kan virke mer motiverende enn trening alene. Cytostaticabehandling bidrar til å redusere pasientens allmenntilstand og et minstenivå for blodverdier bør derfor følges før trening eller anstrengende fysisk aktivitet settes i gang (360). Fysisk aktivitet har forebyggende effekt på tilbakefall av brystkreft (361), men de eksakte mekanismene bak dette er foreløpig ukjent. (Om redusert risiko for tilbakefall skyldes økt fysisk aktivitet etter diagnose, eller tidligere fysisk aktivitet er foreløpig noe usikkert). Kompresjonsbehandling er svært effektivt for å redusere lymfødem i armen etter brystkreftbehandling (356), i tillegg virker manuell lymfedrenasje smertedempende (362). Flere detaljer om lymfødembehandling er beskrevet på www.fysio.no.

14.3 Tverrfaglig informasjonsskriv til brystkreftopererte pasienter

Informasjon til deg som har fjernet lymfeknutene i armhulen (aksilleglandeltolett) i forbindelse med brystkreftoperasjonen:

I forbindelse med operasjonen ble det fjernet lymfeknuter i armhulen. Når lymfeknuter fjernes i armhulen vil store lymfeårer i armen kuttes over og væsketransporten i armen blir hemmet. Lymfeåresystemet er i tillegg et rensesystem og en del av immunforsvaret i kroppen. Etter operasjonen skal du derfor være oppmerksom på hevelse (lymfødem) i armen, samt sår og infeksjoner i armen på den opererte siden.

Hevelse (lymfødem): er opphoping av lymfevæske i armen som gjør at den blir hoven, enten i brystet, hånden, deler av armen eller hele armen. Av alle som gjennomgår operasjon med fjerning av lymfeknuter i armhulen, utvikler 15 til 20 % lymfødem. Hevelsen kan være ubehagelig og armen kan kjennes tung. Hevelsen kan komme spontant, eller over tid. Den kan forsvinne spontant etter noen dager eller bli vedvarende. Hvis hevelsen i armen ikke gir seg i løpet av noen dager, skal du kontakte fastlegen din for henvisning til lymfødembehandling (som utføres av fysioterapeuter med spesialkompetanse). Behandlingen består av dreneringsteknikker og bandasjering for å redusere hevelsen mest mulig. Lymfødem som får være ubehandlet over lang tid er vanskeligere å redusere.

Sår: Forebygging av kutt og sår i armen ved å bruke hansker f. eks i forbindelse med hagearbeid er hensiktsmessig. Det som bakterier i jord og kommer dette inn i sår på hånden eller armen på den opererte siden kan det bli en stor belastning på immunsystemet i armen og resultere i hevelse. Når du får sår, rens det og hold det under oppsyn. Oppsøk fastlegen din dersom det skulle bli rødt og hovent. Du vil da få antibiotika for å bli kvitt bakteriene.

Vaksiner: Unngå å få vaksine i armen på den opererte siden. Vaksine inneholder døde og svekkede bakterier nettopp for å sette i gang en reaksjon i immunforsvaret. Bruk derfor den andre armen, eller en hvilken som helst annen kroppsdel enn den opererte armen.

Blodprøver: Blodprøver er ufarlig å ta i armen på operert side fordi utstyret som brukes er sterilt.

Blodtrykksmåling: Én blodtrykksmåling er ufarlig. Skal du inn til en planlagt operasjon, (hvor blodtrykket blir tatt med korte intervaller over lang tid) anbefales det å sette blodtrykksmansjetten på den ikke-opererte siden.

Øvelser og fysioterapi: Det er viktig å gjenvinne normal funksjon i arm og skulder så raskt som mulig. Gjør øvelser fra 1. dag etter operasjonen og så lenge du synes det er nødvendig. Det er viktig for å opprettholde din normale fysiske funksjon i størst mulig grad for unngå nedsatt styrke i muskulatur og bevegelsesinnskrenkninger i skulderen. Fysioterapeuten på sykehuset instruerer deg i enkle øvelser og du vil få henvisning til fysioterapi som du kan benytte etter operasjonen. Fysioterapi kan startes opp 2-3 uker etter operasjonen. Fysioterapeuten vil gi deg ytterligere hjelp til bevegelsestrening av armen og veiledning til styrkeøvelser eller annen behandling du måtte ha behov for etter brystkreftoperasjonen. Når såret har grodd, etter 2-3 uker, er det ingen restriksjoner i bruken av armen. Prøv deg frem for å finne ut hva som er riktig for deg. De aller fleste kan regne med å være fullt restituert i løpet av et halvt års tid. Sørg for å holde deg i fysisk form med varierende aktiviteter, da takler du rekreasjonstiden med eventuelle tilleggsbehandlinger bedre.

15 Tilbud om gentesting til personer som har fått påvist brystkreft

Kriterier for tilbud om gentesting til kvinner og menn med brystkreft

Alle kriteriene gjelder kvinner som har fått påvist bryst- eller eggstokkreft. Også kvinner som er behandlet tidligere, og som oppfyller kriteriene, bør få tilbud om gentesting, dersom de ber om det.

Alderskriterier for tilbud om BRCA1/BRCA2 gentest

- gentesting for mutasjoner eller andre feil i BRCA1 og BRCA2 tilbys alle kvinner som får brystkreft før de fyller 50 år, uavhengig av familiehistorie.
- gentesting tilbys alle kvinner som får eggstokkreft før de fyller 70 år, uavhengig av familiehistorie.

Organisering:

Kvinner som får brystkreft før de er 35 år henvises til medisinsk genetisk veiledning. Andre kvinner får informasjon og veiledning av behandlende lege, med mindre det i tillegg er mistanke om familiær bryst- eller eggstokkreft: da henvises kvinnen til medisinsk genetisk avdeling. Kvinner som får påvist en genfeil henvises til medisinsk genetisk avdeling.

Familiehistorie - kriterier for tilbud om BRCA1/BRCA2 gentest

- påvist mutasjon i BRCA1 eller BRCA2 hos en nær slektning
- kvinnen har en eller flere førstegradsslektninger som fikk brystkreft før 50 år
- flere tilfeller av brystkreft i familien
- både brystkreft og eggstokkreft i familien
- flere tilfeller av bryst- eller eggstokkreft hos andre eller tredjegradslektninger på farssiden

Organisering:

Kvinnene henvises til medisinskgenetisk avdeling.

Andre kriterier for tilbud om BRCA1/BRCA 2 testing

- gentesting tilbys kvinner som har eller har hatt både bryst- og eggstokkreft
- gentesting tilbys kvinner med bilateral brystkreft på diagnosetidspunktet
- gentesting tilbys alle menn med brystkreft

Organisering:

Pasienten henvises til medisinskgenetisk avdeling.

Familiehistorie – annen arvelig brystkreft

Ved mistanke om Li Fraumeni, Cowdens syndrom eller Peutz-Jeghers syndrom henvises pasienten til medisinskgenetisk avdeling.

Mer om organisering av tilbudet

- Kvinner som anses å ha økt risiko for arvelig sykdom skal tilbys gentest for de vanligste mutasjonene i BRCA1 og BRCA2.

Vi ønsker at fagmiljøene i fellesskap skal bli enige om kriterier for å velge ut de vanligste mutasjonene (se vedlegg 1), og at fagmiljøene i fellesskap avgjør hvilke mutasjoner som til en hver tid er relevante. Utgangspunktet er listen fra 2009. Laboratoriene som tilbyr gentesting må ha et testbatteri som inneholder de mutasjonene som er påvist i Norge, hvor risiko forbundet med mutasjonen er godt dokumentert. Test for disse mutasjonene må tilbys over hele landet.

Ikke-etnisk norske kvinner bør få tilbud om full mutasjonsanalyse i BRCA1/BRCA2 dersom det er relevant.

- Kvinner med brystkreft som oppfyller kriteriene skal få tilbud om gentest før kirurgi. Dette fordi resultatet har betydning for valg av kirurgisk metode (brystbevarende versus å fjerne brystet mv). Svar fra gentest bør foreligge innen tre uker etter at kvinnen har fått diagnosen.
- For kvinner med eggstokkreft (som oppfyller kriteriene) kan gentesting utsettes til et senere tidspunkt, men mindre resultatet påvirker behandlingsvalg.
- Det må legges til rette for at alle pasienter kan få ytterligere veiledning av personell med spesialkompetanse (genetisk veileder/spesialist i medisinsk genetikk) dersom det er behov for det.

Direktoratet vil be de medisinskgenetiske avdelingene legge et forsvarlig opplegg for genetisk veiledning, samt utarbeide informasjonsmateriale til pasienter og helsepersonell.

16 Metode

16.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

Nasjonal helseplan (2007-2010) (363) klargjør at Helsedirektoratet innenfor rettslige rammer, har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Nasjonal helseplan gir Helsedirektoratet en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester..

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på et gitt tidspunkt og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende for mottakerne, men skal som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Der som en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer bør en dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

16.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre liknende organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere/handlingsprogram.

I dette retningslinjearbeidet har faggruppen og Kunnskapssenteret samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

- I en tidlig fase av arbeidet har faggruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av brystkreft. Retningslinjene er basert på en oppdatering av Norsk Bryst Cancer gruppe (NBCG) sin "Blåbok" (364).
- Kunnskapssenteret har i samarbeid med faggruppen gjennomgått nåværende faglige anbefalinger ("Blåboka" m.m.) med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de er basert på. Dokumentasjonen er sammenlignet med dokumentasjonen i svenske retningslinjer for behandling av brystkreft og SIGN sine.
- Faggruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret. I forbindelse med disse retningslinjene har Kunnskapssenteret i samarbeid med NBCG utredet kunnskapsgrunnlaget for Herceptin og de helseøkonomiske konsekvenser.
- Kunnskapssenteret har identifisert og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til NBCG, ved søk på følgende nettsteder:
- Søk etter retningslinjer:
 - Guideline international network: <http://www.g-i-n.net/>
 - NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>
 - SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>
 - AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>
 - Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>
- Søk etter systematiske oversikter:
 - CRD-databasene: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Cochrane Library: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html
 - Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

16.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I denne retningslinjen har man benyttet følgende graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	

Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2a	B
	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, etikk, osv). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

16.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av brystkreft er en del av et *nasjonalt handlingsprogram for brystkreft*. Handlingsprogrammet vil etter hvert suppleres med veiledere for allmennpraktikere, sykepleiere og andre faggruppers arbeid med kreftpasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet for kreftpasienter.

Utvikling av nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling er et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet (2004-2009)* (365). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har lenge arbeidet med og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet ønsket i arbeidet med nasjonale handlingsprogrammer som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet å ta utgangspunkt i- og bygge på dette arbeidet. Helsedirektoratet (daværende Sosial- og helsedirektorat) rettet derfor i november 2005 en henvendelse til Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av fagekspertise, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet. Det ble bedt om at alle nødvendige faggrupper skulle være representert og at gruppen skulle bestå av fagfolk fra alle helseregioner. RHFene har medvirket i arbeidet gjennom representasjon i prosjektets styrings- og referansegruppe, samt ved mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppenes sammensetning. RHFene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, jf. Bestillerdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet.

En arbeidsgruppe med følgende sammensetning startet januar 2006 sitt arbeid.

Erik Wist (leder av NBCG)

Oslo universitetssykehus, Ullevål,

Bjørn Naume (sekr. i NBCG)

Pål Møller

Hans Fjøsne

Per Lønning, prof.

Gun Anker (alt. Til Lønning)

Per Skaane

Hilde Bjørndal (alt. til Skaane)

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Seksj. Gen.v.

St. Olavs hospital. Kir.klinikk.

Haukeland universitetssykehus. Onk.avd.

Haukeland universitetssykehus. Onk.avd.

Ullevål universitetssykehus. Brystdiag.sent.

Rikshospitalet-

Radiumhospitalet/Mammografiscreenings-
prosjektet i Akershus

Ullevål universitetssykehus. Gastrokir.avd.

Ullevål universitetssykehus. Gastrokir.avd.

Rolf Kåresen

Ellen Schlichting (alt. til
Kåresen)

Steinar Lundgren

Terje Risberg

Frimann Rosenlund

Torill Sauer

Elin Mortensen (alt. til Sauer)

Turid Aas

Nils Høva

Inger Storvik

Kari Fismen

Åse Sagen

Kristin H. Svanqvist

Inger Natvig Norderhaug

St. Olavs hospital. Kreftavd.

Universitetssykehuset Nord-Norge. Kreftavd.

Universitetssykehuset Nord-Norge. Kir.avd.

Ullevål universitetssykehus. Pat.avd.

Universitetssykehuset Nord-Norge. Pat.avd.

Haukeland universitetssykehus. Kir.avd.

Allmennpraktiker

Kreftsykepleier

Fysioterapeut

Fysioterapeut

Statens legemiddelverk

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

For å effektivisere arbeidet og forankre arbeidet enda tydeligere i fagmiljøet ble det høsten 2006 besluttet at NBCGs arbeidsutvalg samarbeidet med Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet skulle slutføre arbeidet.

Arbeidsutvalget hadde følgende sammensetning:

- Professor Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus HF (leder)
- Overlege Bjørn Naume, Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF (sekr.)
- Professor Per Eystein Lønning, Onkologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus
- Overlege Hans Fjøsne, Kirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital
- Overlege Turid Aas, Kirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Det nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft ble første gang publisert 20. desember 2007.

Retningslinjene ble i 2011/2012 oppdatert av arbeidsutvalget i Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) bestående av følgende personer:

- Professor Erik Wist, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus (leder)
- Professor Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus (sekretær)
- Professor Steinar Lundgren, Kreftavdelingen, St Olav Hospital
- Seksjonsoverlege Ellen Schlichting, Seksjon for bryst og endokrin kirurgi, Oslo Universitetssykehus
- Overlege Turid Aas, Kirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Arbeidsutvalget i NBCG leverte utkast til oppdatering av retningslinjene februar 2010. Et revidert utkast som også inkluderte nye retningslinjer for rekonstruksjon etter brystkreft ble levert april 2012. Ytterligere noen endringer ble inkludert etter NBCGs vedtak i juni og november 2012. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet handlingsprogrammet i januar 2013.

Retningslinjene ble i 2013 oppdatert av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) med arbeidsutvalg, hvor arbeidsutvalget bestod av følgende personer:

- Professor Erik Wist, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus (leder)
- Professor Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus (sekretær/medleder)
- Professor Steinar Lundgren, Kreftavdelingen, St Olavs Hospital
- Seksjonsoverlege Ellen Schlichting, Seksjon for bryst og endokrin kirurgi, Oslo Universitetssykehus
- Overlege Turid Aas, Kirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

16.4.1 Habilitet

Alle gruppens medlemmer er i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Ingen interessekonflikter er oppgitt. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til utarbeiding av utkast til nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling, og oppfølging av pasienter med brystkreft.

16.4.2 Ressursmessige konsekvenser

De forslag som fremlegges ved disse retningslinjene vil ikke føre til økte kostnader for spesialisthelsetjenesten.

16.4.3 Oppdatering av retningslinjene

Nasjonale retningslinjer for brystkreft vil oppdateres etter følgende prosess:

- NBCG melder fra til Helsedirektoratet om behov for å endre retningslinjene.
- Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.

- De oppdaterte retningslinjene vil foreligge på www.helsedirektoratet.no

Innholdet i Nasjonale retningslinjer vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.

UTGÅTT

17 Vedlegg 1

BRCA1

Gammel nomenklatur			Ny nomenklatur	
Exon	Sekvensvariant	Proteineffekt	Sekvensvariant	Proteineffekt
11	1675delA	531X	c.1556delA	p.Lys519ArgfsX13
11	3347delAG	1084X	c.3228_3229delAG	p.Gly1077AlafsX8
11	816delGT	236X	c.697_698delGT	p.Val233AsnfsX4
11	1135insA	345X	c.1016dupA	p.Val340GlyfsX6
11	3297G>T	E1060X	c.3178G>T	p.Glu1060X
2	120A>G	M1V	c.1A>G	p.0
11	3203delTAATAACATTA	1033X	c.3084_3094delTAATAACATTA	p.Asn1029ArgfsX5
11	2470delCGTTACT	789X	c.2351_2357delCGTTACT	p.Ser784TrpfsX6
16	4864delA	1600X	c.4745delA	p.Asp1582AlafsX19
11	1112delC	373X	c.1072delC	p.Leu358CysfsX16
11	4068delTCAA	1364X	c.4065_4068delTCAA	p.Asn1355LysfsX10
11	3726C>T	R1203X	c.3607C>T	p.Arg1203X
IVS17	5194-2T>C		c.5075-2A>C	
8-13	del exon 8-13		c.442-1898_4358-1400del23763	
20	5382insC	1729X	c.5266dupC	p.Gln1756ProfsX74
17	5166G>T	G1683X	c.5047G>T	p.Glu1683X
1-13	del exon 1-13			
11	3450delCAAG	1115X	c.3331_3334delCAAG	p.Gln1111AsnfsX5
11	3171insTGAGA	1013X	c.3048_3052dupTGAGA	p.Asn1018MetfsX6
13	dup exon 13	1460X	c.4126-1787_4358-1668dup6081	
11	1569G>T	G484X	c.1560G>T	p.Gly484X
24	5630G>A	W1837X	c.5511G>A	p.Trp1837X
IVS22	5526-25T>A		c.5407-25T>A	

BRCA2

Gammel nomenklatur			Ny nomenklatur	
Exon	Sekvensvariant	Proteineffekt	Sekvensvariant	Proteineffekt
11	5445delTTTAAAGT	1739X	c.5217_5223delTTTAAAGT	p.Tyr1739X
11	4075delGT	1284X	c.3847_3848delGT	p.Val1283LysfsX2
11	3036delACAA	958X	c.2808_2811delACAA	p.Ala938ProfsX21
11	5049delTGAinsC	1613X	c.4821_4823delinsC	p.Glu1608AspfsX6
IVS18+2T>C* OBS samme som under?	8559+2T>C		c.8331+2T>C	
IVS23	9346-2A>G = IVS23-2A>G		c.9118-2A>G	
10	2024delCTTAT	599X	c.1796_1800delCTTAT	p.Ser599X
11	2275delTCTC	728X	c.2047_2050delTCTC	p.Ser683ArgfsX46
18	8551dupA*		c.8323dupA	p.Met2775AsnfsX7
20	dup exon 20		c.8432_8632+473dup1072	

Referanser

1. Statistisk sentralbyrå. Dødsfall etter kjønn, alder og underliggende dødsårsak: hele landet 2009 [nettside]. Oslo: Statistisk sentralbyrå [oppdatert 2010; lest 15. Apr 2012]. Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/dodsarsak/arkiv/tab-2010-12-03-11.html>
2. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuødegård S, Møller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2013;119(17):3106-12.
3. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2011: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2013. Tilgjengelig fra: http://www.kreftregisteret.no/global/Cancer%20in%20Norway/2011/cin2011_with_special_issue-NORDCAN.pdf
4. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380(9855):1778-86.
5. 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. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:14-25.
6. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD001877.
7. Njor S, Nystrom L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:33-41.
8. 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.
9. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91(9):1724-31.
10. Vainio H, Bianchini F, red Breast cancer screening. Lyon: IARC Press; 2002. IARC Handbooks of cancer prevention volume 7.

11. Yen MF, Tabar L, Vitak B, Smith RA, Chen HH, Duffy SW. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1746-54.
12. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004;141(8):590-7.
13. Sanna G, Lorizzo K, Rotmensz N, Bagnardi V, Cinieri S, Colleoni M, et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Ann Oncol* 2007;18(2):288-92.
14. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89.
15. Lakhani SR, Aueretsch W, Clemon-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V, et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 2006;42(14):2205-11.
16. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63.
17. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og til klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208. nr. 1208.
18. Pronzato P, Campora E, Amoroso D, Bertelli G, Botto F, Conte PF, et al. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12(6):481-5.
19. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(3):584-90.
20. Alkis N, Durnali AG, Arslan UY, Kocer M, Onder FO, Tokluoglu S, et al. Optimal timing of adjuvant treatment in patients with early breast cancer. *Med Oncol* 2011;28(4):1255-9.

21. Cold S, Durning M, Ewertz M, Knoop A, Møller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer* 2005;93(6):627-32.
22. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 2003;21(20):3792-7.
23. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4888-94.
24. Froud PJ, Mates D, Jackson JS, Phillips N, Andersen S, Jackson SM, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):363-72.
25. Karlsson P, Cole BF, Colleoni M, Roncadin M, Chua BH, Murray E, et al. Timing of radiotherapy and outcome in patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):398-402.
26. Olivetto IA, Lesperance ML, Truong TT, Nichol A, Berrang T, Tyldesley S, et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(1):16-23.
27. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005212.
28. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacemi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(2):102-16.
29. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8469-76.
30. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007;244(3):672-91.
31. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007;244(2):356-78.

32. Baur A, Bahrs SD, Speck S, Wietek BM, Kramer B, Vogel U, et al. Breast MRI of pure ductal carcinoma in situ: sensitivity of diagnosis and influence of lesion characteristics. *Eur J Radiol* 2013;82(10):1731-7.
33. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1450-7.
34. 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.
35. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology* 2013;266(3):743-51.
36. Mann RM, Kuhl C, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18(7):1307-18.
37. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallerberg EM, Jong RA, Koomen M, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R94.
38. Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delalogue S, Tardivon A, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* 2011;21(3):565-74.
39. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delalogue S. Contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 2009;69(1):34-42.
40. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002;99(6):853-9.
41. Meloni GB, Becchere MP, Soro D, Feo CF, Profili S, Dettori G, et al. Percutaneous vacuum-assisted core breast biopsy with upright stereotactic equipment. Indications, limitations and results. *Acta Radiol* 2002;43(6):575-8.
42. Lee KR, Foster RS, Papillo JL. Fine needle aspiration of the breast. Importance of the aspirator. *Acta Cytol* 1987;31(3):281-4.

43. Snead DR, Vryenhoef P, Pinder SE, Evans A, Wilson AR, Blamey RW, et al. Routine audit of breast fine needle aspiration (FNA) cytology specimens and aspirator inadequate rates. *Cytopathology* 1997;8(4):236-47.
44. Graff BA, Jeppesen E, Movik E, Norderhaug IN. Estimering av behovet for PET/CT i 2020. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009. Notat. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/8040.cms>
45. Wu D, Gambhir SS. Positron emission tomography in diagnosis and management of invasive breast cancer: current status and future perspectives. *Clin Breast Cancer* 2003;4(Suppl 1):S55-S63.
46. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345(8958):1154-7.
47. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1983;312(3):146-51.
48. Simpson JF, Page DL. Pathology of preinvasive and excellent-prognosis breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1997;9(6):412-9.
49. Schnitt SJ, Collins LC. Columnar Cell Lesions and Flat Epithelial Atypia of the Breast. *Seminars in Breast Disease* 2005;8(1):10-11.
50. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003;10(3):113-24.
51. Schnitt S, Collins LC, Lakhani SR, Simpson P. Flat epithelial atypia. I: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, red. WHO classification of tumours of the Breast. 4 utg. Lyon: IARC Press; 2012. s. 87.
52. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):734-46.
53. Moinfar F, Man YG, Bratthauer GL, Ratschek M, Tavassoli FA. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. *Cancer* 2000;88(9):2072-81.
54. de Mascarel I, MacGrogan G, Picot V, Dougazz A, Mathoulin-Pelissier S. Results of a long term follow-up study of 115 patients with flat epithelial atypia. *Lab Invest* 2006;86(Suppl):25A.

55. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, Ljung BM, Ernster VL, Stewart K, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(22):1692-702.
56. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, Moorthy B, Ye W, Epstein MS, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005;190(4):521-5.
57. Schouten van der Velden AP, Peeters PH, Koot VC, Hennipman A. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol* 2006;13(7):990-8.
58. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2263-71.
59. Fisher B, Land S, Mamounas E, Wignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-18.
60. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 2006;7(9):751-63.
61. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen NJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62(3):197-210.
62. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22-25, 1999. *Cancer* 2000;88(4):946-54.
63. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Peterse H, Sapino A, Arisio R, et al. The value of cytokeratin immunohistochemistry in the evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with lobular breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2006;59(5):518-22.
64. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.
65. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Leppanen EA, von Smitten KA. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13(3):321-6.

66. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
67. Menes TS, Tartter PI, Bleiweiss I, Godbold JH, Estabrook A, Smith SR. The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005;12(11):881-5.
68. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
69. Sobin LH, Wittekind C. *UICC TNM: classification of malignant tumours*. 6. utg. New York: Wiley-Liss; 2002.
70. Greene FL. *AJCC cancer staging manual/American joint committee on cancer*. 6. utg. New York: Springer; 2002.
71. Practice guideline for the breast-conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2007;205(2):362-76.
72. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Stalckmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;344(19):1378-87.
73. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, Mirza N, Singletary SE, Werder HM, et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer* 2005;104(1):20-9.
74. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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.
75. 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. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.
76. Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjövall M, Arnesson LG, Emdin SO, Fornander T, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg* 2003;90(9):1093-102.

77. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer* 2005;5(6):425-38.
78. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3219-32.
79. 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. *Lancet Oncol* 2012;13(4):412-9.
80. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):256-65.
81. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(1):19-27.
82. 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. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
83. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(2):115-21.
84. Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004;101(6):1264-74.
85. Collins LC, Achacoso N, Haque R, Nekhlyudov L, Fletcher SW, Quesenberry CP, Jr., et al. Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):453-60.
86. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Narod SA, Hanna W, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. Can we select individuals with low risk ductal carcinoma in situ (DCIS)? A population-based outcomes analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):581-90.
87. Bijker N, Donker M, Wesseling J, den Heeten GJ, Rutgers EJ. Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Curr Treat Options Oncol* 2013;14(1):75-87.

88. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, Garber JE, Cash EP, Iglehart JD, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg* 2006;192(1):58-62.
89. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002;359(9316):1471-7.
90. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(4):688-93.
91. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):819-25.
92. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426-32.
93. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
94. Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, Liefers GJ, Van de Velde CJ. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy - recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(5):417-24.
95. 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. *Ann Surg* 2009;250(4):558-66.
96. Kaufmann M, Karn T, Ruckhaberle E. Controversies concerning the use of neoadjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *World J Surg* 2012;36(7):1480-5.
97. Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, Meijnen P, Van D Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *ASCO Annual meeting 2013;abstract.no LBA1001*.

98. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364(5):412-21.
99. Diaz R, Degnim AC, Boughey JC, Nassar A, Jakub JW. A positive intramammary lymph node does not mandate a complete axillary node dissection. *Am J Surg* 2012;203(2):151-5.
100. Masannat YA, Bains SK, Pinder SE, Purushotham AD. Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast* 2013;22(2):194-6.
101. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. 1.2012 utg. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
102. Lee LA, Silvershein M, Chung CT, Macdonald H, Sanghavi P, Epstein M, et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Am J Surg* 2006;192(4):416-9.
103. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T, Karz RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):170-8.
104. Meijers-Heijboer H, van GB, 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. *N Engl J Med* 2005;353(3):159-64.
105. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, Vintzileos V, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055-62.
106. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3335-44.
107. Evans DG, Baidam AD, Anderson E, Brain A, Shenton A, Vasen HF, et al. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet* 2009;46(4):254-8.

108. Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, Brandberg Y, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. *Ann Surg* 2011;253(6):1147-54.
109. Skytte AB, Cruger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brondum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet* 2011;79(5):431-7.
110. 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* 2010;304(9):967-75.
111. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol* 2013;24(8):2029-35.
112. Hagen AI, Tretli S, Maehle L, Apald J, Veda N, Moller P. Survival in Norwegian BRCA1 mutation carriers with breast cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2009;7(1):7.
113. Moller P, Stormorken A, Jonsrud C, Holmen MM, Hagen AI, Clark N, et al. Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(1):155-61.
114. Moller P, Evans DG, Reis MM, Gregory H, Andersen T, Maehle L, et al. Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status. *Int J Cancer* 2007;121(5):1017-20.
115. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117-30.
116. D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD008674.
117. 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 Res Treat* 2011;127(2):439-46.

118. Nedumpara T, Jonker L, Williams MR. Impact of immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence and survival. *Breast* 2011;20(5):437-43.
119. Morrow M. Prophylactic mastectomy of the contralateral breast. *Breast* 2011;20(Suppl 3):S108-S10.
120. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(2):395-408.
121. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J* 2009;29(5):360-76.
122. Lee BT, Duggan MM, Keenan MT, Kamatkar S, Quinlan RM, Hergrueter CA, et al. Commonwealth of Massachusetts Board of Registration in Medicine Expert Panel on immediate implant-based breast reconstruction following mastectomy for cancer: executive summary. June 2011. *J Am Coll Surg* 2011;213(6):800-5.
123. Rigotti G, Marchi A, Stringhini P, Baroni G, Galie M, Molino AM, et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* 2010;34(4):475-80.
124. Gudbergsson SB, Torp S, Flottum T, Fossum M, Nielsen R, Dahl AA. A comparative study of cancer patients with short and long sick-leave after primary treatment. *Acta Oncol* 2011;50(3):381-9.
125. Cardoso MJ, Macmillan RD, Merck B, Munhoz AM, Rainsbury R. Training in oncoplastic surgery: an international consensus. The 7th Portuguese Senology Congress, Vilamoura, 2009. *Breast* 2010;19(6):538-40.
126. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1375-91.
127. Clarke MJ. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003647.
128. 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.
129. 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. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-55.

130. 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.

131. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(14):956-62.

132. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):116-26.

133. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1539-69.

134. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259-65.

135. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(2):179-81.

136. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I, Chapman JW, Chua B, Nabid A, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18 suppl):LBA1003.

137. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999;354(9188):1425-30.

138. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6(8):557-65.

139. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(6):419-24.
140. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) [nettside]. DBCG [oppdatert 12. Mar 2012; lest 5. Jan 2012]. Tilgjengelig fra: www.dbcg.dk
141. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
142. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20.
143. 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. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1086-94.
144. Chan EK, Woods R, Virani S, Speers C, Wai ES, Nichol A, et al. Accelerated hypofractionated versus conventional whole breast radiotherapy for localised left-sided breast cancer: the effect on long term cardiac morbidity. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl 3):Abstract nr PD04-2.
145. Stokes EL, Tyldesley S, Woods R, Wai E, Olivetti IA. Effect of nodal irradiation and fraction size on cardiac and cerebrovascular mortality in women with breast cancer treated with local and locoregional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):403-9.
146. 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. *N Engl J Med* 2013;368(11):987-98.
147. Appelt AL, Vogelius IR, Bentzen SM. Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(3):147-52.
148. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002;20(1):17-23.

149. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4691-9.
150. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1004-9.
151. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381-7.
152. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102.
153. Volum og doser ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. Oslo: Statens strålevern; 2003. Strålevern rapport 2003:12. Tilgjengelig fra: <http://www.stra.no/day/0de986ad7.pdf>
154. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CP, Legendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004;71(3):287-95.
155. Takeda A, Shigematsu N, Kondo M, Amemiya A, Kawaguchi O, Sato M, et al. The modified tangential irradiation technique for breast cancer: how to cover the entire axillary region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):815-22.
156. 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 Res Treat* 2001;68(3):199-210.
157. Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 2000;39(3):337-47.
158. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1144-51.

159. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2113-22.
160. Grogan M, Tabar L, Chua B, Chen HH, Boyages J. Estimating the benefits of adjuvant systemic therapy for women with early breast cancer. *Br J Surg* 2001;88(11):1513-8.
161. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer* 2000;88(4):804-13.
162. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2090-100.
163. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, 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. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
164. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
165. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84.
166. 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* 1987;235(4785):177-82.
167. 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* 1989;244(4905):707-12.
168. 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. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.

169. 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. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.

170. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.

171. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008;10(4):R65.

172. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319-29.

173. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(7):1736-47.

174. 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. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-23.

175. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133-44.

176. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11(12):1135-41.

177. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9(1):45-53.

178. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25(5):486-92.

179. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12(12):1101-8.
180. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012;30(7):709-17.
181. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9561):559-70.
182. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366(9484):455-62.
183. Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1956-64.
184. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):766-76.
185. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-83.
186. 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.
187. Gray R, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO Annual meeting 2013*;abstract.no 05.

188. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013;24(2):355-61.
189. 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. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1299-309.
190. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2444-7.
191. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, von Minckwitz G, Brain E, Goldhirsch A, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1882-90.
192. Bouchardy C, Capiti E, Magojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1858-69.
193. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1870-5.
194. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, Bruneaud A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2686-93.
195. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6(11):886-98.
196. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, Baldini E, Caroti C, Contu A, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(23):1724-33.
197. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295(14):1658-67.
198. Del Mastro L, Bruzzi P, Nicolo G, Cavazzini G, Contu A, D'Amico M, et al. HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2005;93(1):7-14.

199. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1346-60.
200. Petit T, Borel C, Ghnassia JP, Rodier JF, Escande A, Mors R, et al. Chemotherapy response of breast cancer depends on HER-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Res* 2001;7(6):1577-81.
201. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
202. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-13.
203. Andre F, Brogioni K, Rognon H, Martin M, Mackey JR, Penault-Llorca F, et al. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2636-43.
204. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(15):1496-506.
205. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1168-76.
206. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verriole V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2809-15.
207. Piccart MJ, de Valeriola D, Dal Lago L, de Azambuja E, Demonty G, Lebrun F, et al. Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond. *Breast* 2005;14(6):439-45.
208. Francis P, Crown J, Di LA, Buyse M, Balil A, Andersson M, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(2):121-33.
209. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the

International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Lancet Oncol 2012;13(4):e148-e60.

210. Johansen K, Lønning PE, Naume B, Norderhaug I, Norum J, Olsen JA, et al. Ny medikamentell behandling av brystkreft - adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft. Oslo: Kunnskapssenteret; 2006. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 02-2006. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/1042.cms>

211. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2011;29(34):4491-7.

212. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. Cancer 2012;118(5):1192-201.

213. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011;365(15):1396-405.

214. de Boer R, Bundred N, Eidtmann H, Neven P, von Minckwitz G, Martin N, et al. Long-Term Survival Outcomes among Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole and Zoledronic Acid: 5-Year Follow-Up of ZO-FAST. San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center; 2011. Abstract [S1-3] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra: http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11_862

215. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. Ann Oncol 2010;21(11):2188-94.

216. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Stoeger H, Dubsy P, Jakesz R, et al. Long-Term Follow-Up in ABCSG-12: Significantly Improved Overall Survival with Adjuvant Zoledronic Acid in Premenopausal Patients with Endocrine-Receptor-Positive Early Breast Cancer. San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center; 2011. Abstract [S1-2] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra: http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_1401

217. Möbus V, Diel IJ, Elling D, Harbeck N, Jackisch C, Thomssen C, et al. GAIN Study: A Phase III Trial To Compare ETC vs. EC-TX and Ibandronate vs. Observation in Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer – 1st Interim

Efficacy Analysis. San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center; 2011. Abstract [S2-4] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra:
http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_674&terms=

218. Paterson AHG, Anderson SJ, Lembersky BC, Fehrenbacher L, Falkson CI, King KM, et al. NSABP Protocol B-34: A Clinical Trial Comparing Adjuvant Clodronate vs. Placebo in Early Stage Breast Cancer Patients Receiving Systemic Chemotherapy and/or Tamoxifen or No Therapy – Final Analysis. San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center; 2011. Abstract [S2-3] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra:
http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_835

219. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(7):679-91.

220. 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. *Lancet Oncol* 2011;12(7):631-41.

221. Gregory W, Marshall H, Bell R, Cameron DA, Coleman RE. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Supplement):513.

222. Vidal L, Ben-Aharon I, Shulamith R, Yerushalmi R, Sulke A, Stemmer SM. Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy: Effect on survival--A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Supplement):548.

223. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3877-84.

224. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-85.

225. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del TM, Distant V, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999;281(17):1586.

226. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001768.
227. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5091-7.
228. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzzi V, Rondi E, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a retrospective analysis of seventy-three patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):144-50.
229. Bookman MA, Longo DL. Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 1986;13(2):77-111.
230. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325(9):599-605.
231. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev* 2004;30(4):369-84.
232. Joensuu H, Viikari J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Acta Radiol Oncol* 1986;25(7):167-70.
233. Reinertsen KV, Cvancarova M, Wist E, Bjørro T, Dahl AA, Danielsen T, et al. Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: comparison with controls from a population sample. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):764-70.
234. Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, Cady B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986;58(6):1214-8.
235. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2071-7.

236. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006;203(4):469-74.
237. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):851-8.
238. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):355-62.
239. Kamby C, Sengelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45(2):181-92.
240. Kuo SH, Huan CS, Ku WH, Cheng AL, Chang KJ, Chia-Hsien CJ. Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy for postmastectomy isolated locoregional recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1456-64.
241. Mendenhall NP, Devine JW, Mendenhall WM, Bland KI, Million RR, Copeland EM, III. Isolated local-regional recurrence following mastectomy for adenocarcinoma of the breast treated with radiation therapy alone or combined with surgery and/or chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988;11(3):171-8.
242. Schuck A, Konemann S, Heinen K, Rube E, Hesse B, Reinartz G, et al. Microscopic residual disease is a risk factor in the primary treatment of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2002;178(6):307-13.
243. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):299-310.
244. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999;35(1):32-8.
245. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):853-63.

246. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O, Flentje M. Long-term survival following postmastectomy locoregional recurrence of breast cancer. *Breast* 1999;8(4):200-4.
247. Faneyte IF, Rutgers EJ, Zoetmulder FA. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma: indications and outcome for 44 patients. *Cancer* 1997;80(5):886-91.
248. McCormack PM, Bains MS, Burt ME, Martini N, Chaglassian T, Hidalgo DA. Local recurrent mammary carcinoma failing multimodality therapy. A solution. *Arch Surg* 1989;124(2):158-61.
249. Muscolino G, Valente M, Lequaglie C, Ravasi G. Correlation between first disease-free interval from mastectomy to second disease-free interval from chest wall resection. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(1):49-52.
250. Salvadori B, Romani D, Squicciarini P, Conti R, Cusumano F, Grassi M. Surgery for local recurrence following deficient radical mastectomy for breast cancer: a selected series of 39 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(5):438-41.
251. Beck TM, Hart NE, Woodward DA, Smith CE. Local or regionally recurrent carcinoma of the breast: results of therapy in 121 patients. *J Clin Oncol* 1983;1(6):400-5.
252. Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson ER. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122(3):529-40.
253. Gilliland MD, Barton RM, Copeland EM, 3rd. The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann Surg* 1983;197(3):284-7.
254. Hoogstraten B, Gad-el-Mawla N, Maloney TR, Fletcher WS, Vaughn CB, Trantum BL, et al. Combined modality therapy for first recurrence of breast cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1984;54(10):2248-56.
255. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2466-73.
256. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747.

257. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003370.
258. Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):255-68.
259. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(2):503-11.
260. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo-controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1664-70.
261. Johnston K, Levy AR, Longan P, Maio M, Lebbe C, Middleton M, et al. Economic impact of healthcare resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *Eur J Cancer* 2012;48(14):2175-82.
262. Parazzini F, Colli E, Scatigna M, Tozzi L. Treatment with tamoxifen and progestins for metastatic breast cancer in postmenopausal women: a quantitative review of published randomized clinical trials. *Oncology* 1993;50(6):483-9.
263. Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(3):209-15.
264. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, Jeffe DB, Marcom PK, Carey LA, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* 2009;302(7):774-80.
265. Lønning PE, Taylor PD, Anker G, Iddon J, Wie L, Jørgensen LM, et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67(2):111-6.
266. 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. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2718-24.

267. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9.

268. Johnston S, Pippin 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. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46.

269. 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. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529-37.

270. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003366.

271. Lord S, Gherzi D, Gattellari M, Worthy S, Wilcken N, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003367.

272. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(15):1058-67.

273. Conte PF, Gennari A, Landucci E, Orlandini C. Role of epirubicin in advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000;1(Suppl 1):S46-S51.

274. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist* 2001;6(2):133-46.

275. Lopez M, Papaldo P, Di LL, Vici P, Carpano S, Conti EM. 5-Fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in metastatic breast cancer. *Oncology* 1989;46(1):1-5.

276. Buzdar AU. Chemotherapeutic approaches to advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15(3 Suppl 4):65-70.

277. Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakakis T, Briasoulis E, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, et al. A randomized study of epirubicin monotherapy every four or every two weeks in advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1997;8(12):1213-20.

278. Aas T, Geisler S, Paulsen T, Borresen-Dale AL, Varhaug JE, Lonning PE, et al. Primary systemic treatment with weekly doxorubicin monotherapy in women with locally advanced breast cancer; clinical experience and parameters predicting outcome. *Acta Oncol* 1996;35(Suppl 5):5-8.

279. Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Kvaloy S, Lund E, Host H. Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(12):1431-4.

280. Gundersen S, Hannisdal E, Lundgren S, Wist E. Weekly doxorubicin with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in hormone-resistant advanced breast cancer. A randomised study. The Norwegian Breast Cancer Group. *Eur J Cancer* 1994;30A(10):1775-8.

281. Robert NJ, Vogel CL, Henderson IC, Sparano JA, Moore MR, Silverman P, et al. The role of the liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2004;31(6 Suppl 13):106-46.

282. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Russo R, Bruchke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;25(3):440-9.

283. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol* 2000;11(8):1029-33.

284. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Gherzi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003372.

285. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1413-24.

286. Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lönn S, Bengtsson NO, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a

randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999;35(8):1194-201.

287. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist* 2005;10(9):665-85.

288. Luck HJ, Roche H. Weekly paclitaxel: an effective and well-tolerated treatment in patients with advanced breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(Suppl):S15-S30.

289. Wist EA, Sommer HH, Østenstad B, Risberg T, Fjæstad K. Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2004;43(1):11-4.

290. Gradishar WJ, Kramarion D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3611-9.

291. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Norton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92(7):1754-68.

292. Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee H, Lee SI, et al. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2004;21(3):223-31.

293. Wist EA, Sommer HH, Østenstad B, Risberg T, Bremnes J, Mjaaland I. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2004;43(2):186-9.

294. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di CB, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* 2006;17(4):630-6.

295. 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.

296. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Wanders J, et al. A Phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously

treated with anthracyclines and taxanes. Cancer Res 2012;72(24 Suppl 3):Abstract nr S6-6.

297. Brodowicz T, Kostler WJ, Moslinger R, Tomek S, Vaclavik I, Herscovici V, et al. Single-agent gemcitabine as second- and third-line treatment in metastatic breast cancer. Breast 2000;9(6):338-42.

298. Loesch D, Asmar L, McIntyre K, Doane L, Monticelli M, Paul D, et al. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin (plus trastuzumab in HER2-positive disease) in patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008;8(2):178-86.

299. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2011;364(3):205-14.

300. Yardley DA, Burns HA, III, Simons L, Spigel DR, Greco FA, Barton JH, et al. A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008;8(5):425-31.

301. Ewer MS, Martin FJ, Henderson C, Shapiro CL, Benjamin RS, Gabizon AA. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. Semin Oncol 2004;31(6 Suppl 13):161-81.

302. O'Shaughnessy JA. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. Clin Breast Cancer 2003;4(5):318-28.

303. Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her2-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007;101(3):355-65.

304. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23(19):4265-74.

305. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344(11):783-92.

306. 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. *J Clin Oncol* 2011;29(3):264-71.

307. Chan A, Martin M, Untch M, Gil MG, Guillem-Porta V, Wojtukiewicz M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer* 2006;95(7):788-93.

308. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.

309. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.

310. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-26.

311. 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. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1979-2006.

312. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pignatelli T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.

313. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968;168(3):337-56.

314. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1378-91.

315. Sotiriou C, Lacroix M, Lespagnard L, Larsimont D, Paesmans M, Body JJ. Interleukins-6 and -11 expression in primary breast cancer and subsequent development of bone metastases. *Cancer Lett* 2001;169(1):87-95.

316. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med 1996;335(24):1785-91.

317. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1999;17(3):846-54.

318. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J 2001;7(5):377-87.

319. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003;14(9):1399-405.

320. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. Br J Cancer 2004;90(6):1133-7.

321. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003;98(8):1735-44.

322. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010;28(35):5132-9.

323. Refusjonsrapport: denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelett-relaterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer: vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon §2. Oslo: Statens legemiddelverk; 2012. Tilgjengelig fra:

http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/blaaresept_forhaandsgodkjent_refusjon/refusjonsbeslutninger/Documents/2012-2011/Xgeva_forebygging%20av%20SRE%20ved%20benmetastaser_2012.pdf

324. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99(13):1016-24.

325. Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994;12(5):881-3.
326. Wist E. Onkologisk akuttillstander. I: Kåresen R, Wist E, red. *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2000. s. 90-5.
327. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):558-67.
328. Widner N, Dabbs DJ. Metaplastic breast carcinoma. I: Dabbs DJ, red. *Breast pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2012. s. 479-501.
329. Esposito NN. Fibroepithelial lesions. I: Dabbs DJ, red. *Breast pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2012. s. 239-51.
330. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
331. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
332. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford R, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
333. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):475-82.
334. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):533-5.
335. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17(4):584-7.
336. Madsen S. Planteøstrogener og overgangsplager hos kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009;129(21):2238-9.

337. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause* 2004;11(3):281-9.
338. 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. *Lancet Oncol* 2009;10(2):135-46.
339. Gompel A, Sirmoachkova M, Lombet A, Thevenin D, Mimoun M, Poitout P. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecological Endocrinology* 1997;11(Suppl 1):77-9.
340. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295(17):2057-71.
341. Borud EK, Alraek T, White A. The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause* 2010;17(2):262-8.
342. Deng G, Vickers A, Yeung S, D'Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25(17):5584-91.
343. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Hasan RM. Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psychosomatics* 2007;16(5):487-92.
344. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren S, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(1):113-21.
345. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, Teagarden JR, Subar M, Epstein RS, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 2009;27(18 suppl):abstract CRA508.
346. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429-36.
347. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.

348. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2008;15(2):310-8.

349. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2009;31(2):221-35.

350. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(10):1669-80.

351. Loprinzi CL, Kugler JW, Barton DL, Dueck AC, Tschetter LK, Nelimark RA, et al. Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. *J Clin Oncol* 2007;25(3):308-12.

352. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132(10):788-93.

353. Gartner R, Jensen MB, Nielsen S, Schwartz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302(18):1985-92.

354. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59(1):8-24.

355. Sagen A, Kåresen R, Risberg MA. Influence of physical activity on the development on arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol* 2009;48(4):1102-10.

356. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD005211.

357. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006145.

358. Torres LM, Yuste Sanchez MJ, Zapico GA, Prieto MD, Mayoral del MO, Cerezo TE, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. BMJ 2010;340:b5396.

359. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv 2010;4(2):87-100.

360. Thune I. Kreft. I: Bahr R, red. Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. s. 359-70.

361. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Med Sci Sports Exerc 2010;42(7):1409-26.

362. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M, Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. Breast Cancer Res Treat 2004;86(2):95-106.

363. Nasjonal helseplan (2007-2013). Særtrykk av St.prp. nr.1 (2006-2007) kapittel 6. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2009. Tilgjengelig fra: www.regjeringen.no

364. Norsk bryst cancer gruppe. NBCGs behandlingssanbefalinger "Blåboka" [nettdokument]. [oppdatert 2011; lest 13. feb. 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.nbcg.no/nbcg.blaaboka.html>

365. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/kreftstrategi%202006-2009.pdf>

Faglige retningslinjer utarbeides innenfor områder der Helsedirektoratet mener at en retningslinje er egnet til å forbedre kvaliteten på tjenesten. Det kan være behov for en faglig retningslinje når det er påvist for dårlig standard, stor variasjon i praksis og urimelig ressursfordeling. Faglige retningslinjer utarbeides etter en fast metode der det legges vekt på oppdatert faglig kunnskap, åpenhet, tverrfaglighet og brukermedvirkning. Begrepet retningslinjer brukes også om retningslinjer utgitt med hjemmel i forskrift, disse retningslinjene kategoriseres ikke som nasjonale faglige retningslinjer.

UTGÅTT

Helsedirektoratet
Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no