Helsedirektoratet

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

RAPPORT
IS-2760

Høyreklikk her og velg «Skift ut bilde»

Innhold

FORORD **7**

1 EPIDEMIOLOGI **9**
1.1 Forekomst av brystkreft 10
1.2 Overlevelse 11

2 MAMMOGRAFISCREENING OG OPPFØLGING AV KVINNER MED ØKT RISIKO FOR BRYSTKREFT **12**
2.1 Mammografiscreening (50–69 år) 13
2.2 Kvinner med arvelig økt risiko for brystkreft 13
2.3 Kvinner operert for brystkreft/DCIS 13
2.4 Kvinner som har fått påvist epitelhyperplasier med atypi eller LCIS 14
2.5 Kvinner behandlet med kappefelt (eller andre strålebehandlingsopplegg nær brystene) for Morbus Hodgkin 14
2.6 Screening for brystkreft hos kvinner som skal gjennomgå benign brystkirurgi 14

3 FORLØPSTIDER **15**
3.1 Om pakkeforløp for kreft 16
3.2 Forløpstider for brystkreft 16
3.3 Tilleggsanbefalinger vedrørende pasientforløp for brystkreftpasienter 17

4 DIAGNOSTISERING OG UTREDNING **18**
4.1 Utredning ved mistanke om brystkreft 19
4.1.1 Hvem skal henvises til brystdiagnostikk? 19
4.2 Henvisning fra fastlege bør inneholde følgende opplysninger 20
4.3 Tverrfaglig samarbeid 20
4.4 Trippeldiagnostikk 20
4.5 Klinisk undersøkelse ved BDS 20
4.6 Billeddiagnostikk 21
4.6.1 Klinisk mammografi 21
4.6.2 Ultralyd 21
4.6.3 MR bryst 22
4.7 Nåleprøve/vevsprøve 22
4.7.1 FNAC (finnålsaspirasjonscytologi) 23
4.7.2 Cystepunksjoner 23
4.7.3 Grovnålsbiopsi 23
4.7.4 Vakuumbiopsi 24
4.8 Diagnostisk åpen biopsi/merkebiopsi 24
4.9 Videre prosessering og undersøkelse 25
4.10 Premaligne forandringer i brystet 25
4.10.1 Sylindercellelesjoner og Flat epitelial atypi (FEA) 27
4.10.2 Atypisk duktal hyperplasi 27
4.10.3 Lobulær neoplasi – ALH og LCIS 28
4.10.4 Ductalt carcinoma in situ (DCIS) 28
4.11 Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft 29
4.11.1 Utredning av operabel brystkreftsykdom 29

4.11.2 Utredning av inoperabel brystkreftsykdom ... 30
4.11.3 Patologidiagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft 30
4.12 Stadieinndeling ... 36
4.13 TNM-klassifikasjon ... 37

5 KIRURGISK BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM/KURATIV BEHANDLING ... 40
5.1 Innledning ... 41
5.2 Kirurgisk taktikk og teknikk ... 41
5.2.1 Diagnostisk biopsi ... 42
5.2.2 Brystbevarende kirurgi ... 42
5.2.3 Ablatio/mastektomi ... 46
5.2.4 Flytskjema for brystkirurgiske alternativ ved brystkreft og/eller DCIS ... 48
5.2.5 Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) (evidensnivå A) ... 49
5.2.6 Aksilledisseksjon (AD) ... 51
5.3 Store T2 tumores med cN0-1 aksillestatus hvor det utføres preoperativ systemisk behandling ... 51
5.4 Lokalavansert brystkreft ... 52
5.5 Oversikt over anbefalinger for lokal behandling ved brystkreft ... 54
5.6 Aksillemetastase(r) fra brystkreft uten påvist primærtumor i bryst ... 58
5.10 Oversikt over behandlings- og kontrollforslag ved premaligne tilstander ... 59
5.11 Brystkreft hos eldre ... 60
5.12 Avansert (metastaserende) brystkreft ... 60
5.13 Risikoreduserende mastektomi ... 60
5.14 Rekonstruktiv kirurgi ... 60
5.14.1 Rekonstruksjonsmetoder ... 61
5.14.2 Hvilke kvinner bør få tilbud om et rekonstruktivt inngrep? ... 61
5.14.3 Primær rekonstruksjon etter mastektomi ... 62
5.14.4 Sekundær rekonstruksjon etter mastektomi ... 64
5.14.5 Pasientinformasjon ... 65
5.14.6 Implantater og utvikling av lymfom (BIA-ALCL) ... 65
5.14.7 Komplikasjoner ... 65
5.14.8 Lipofilling ... 65
5.14.9 Hva kreves av kompetanse for å utføre rekonstruktiv brystkirurgi? ... 66
5.14.10 Oppfølging/kontroller ... 67

6 STRÅLEBEHANDLING VED LOKALISERT SYKDOM ... 68
6.1 Oversikt over indikasjoner og behandlingsopplegg ved postoperativ strålebehandling ved infiltrerende cancer ... 72
6.1.1 Etter brystbevarende operasjon ... 72
6.1.2 Etter mastektomi ... 73
6.1.3 Ved stor primærtumor (T3)/lokalavansert sykdom ... 74
6.1.4 Ved massivt ikke frie reseksjonsflater etter mastektomi ... 74
6.1.5 Samtidig kjemoterapi? ... 74
6.1.6 Strålebehandling og brystproteser ... 75
6.1.7 Strålebehandling og VAP (veneport) ... 75
6.1.8 Strålebehandling og pacemaker ... 75
6.1.9 Samtidig adjuvant endokrin behandling ... 75
6.2 DCIS ... 75
6.3 Partiell brystbestråling ... 76
6.4 Integrert boost ... 77
6.5 Definisjon av målvolum i henhold til ICRU ... 77
6.6 Oversikt over volumdefinisjonene ... 79
6.7 Anbefalte målvolum og doser for postoperativ bestråling ved cancer mammae ... 79
6.7.1 GTV ... 79
6.7.2 CTV ... 79
6.7.3 CTV mamma CTVp_breast ... 79

6.7.4 CTV partielt bryst ... 80
6.7.5 CTV boost ... 80
6.7.6 CTV parasternal (CTVn_IMN) ... 80
6.7.7 CTV aksille (CTVn_L1-L3) ... 80
6.7.8 CTV supraclavikulærområdet (CTVn_L4) ... 80
6.7.9 CTV brystvegg (CTVp_thoracic wall) ... 81
6.7.10 ITV ... 83
6.7.11 PTV ... 83
6.8 Strålebehandlingsteknikk ... 83
6.9 Risikoorganer ... 83
6.9.1 Hjerte ... 83
6.9.2 Lunge ... 84
6.9.3 Medulla ... 84
6.9.4 Kontralateral mamma ... 84
6.9.5 Plexus brachialis ... 85

7 ADJUVANT OG NEOADJUVANT SYSTEMISK BEHANDLING ... 86
7.1 Adjuvant behandling ... 87
7.2 Adjuvant hormonbehandling ... 88
7.2.1 Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom ... 91
7.2.2 Definisjon av postmenopausal status og anbefaling om monitorering av menopausal status under endokrin behandling ... 94
7.3 Adjuvant ikke-hormonell behandling ... 95
7.3.1 Kjemoterapi ... 95
7.3.2 Trastuzumab ... 100
7.3.3 Bruk av bisfosfonat ... 101
7.4 Oversikt over anbefalt adjuvant behandling ... 102
7.4.1 Anbefaling for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status hvor genekspresjonstest er utført ... 103
7.4.2 Anbefaling for pasienter hvor det ikke er indikasjon for genekspresjonstest eller det ikke foreligger ... 104
7.5 Alternative adjuvante behandlingsregimer ... 107
7.5.1 Spesielle instruksjoner ved ikke-hormonell behandling ... 107
7.5.2 Bivirkninger – overvåking og håndtering av disse ... 108
7.5.3 Spesielle forhold ved adjuvant behandling av HER2 positive pasienter hvor det er indikasjon for trastuzumab ... 110
7.6 Neoadjuvant behandling ... 112
7.6.1 Lokalavansert brystkreft ... 112
7.6.2 Retningslinjer for behandling av lokalavansert brystkreft ... 113
7.6.3 Pasienter med T2 svulster ... 115

8 FERTILITETSBEVARENDE TILBUD VED BRYSTKREFT ... 116
8.1 Hensikt og omfang ... 117
8.2 Ansvar ... 117
8.3 Risiko for nedsatt fertilitet ved brystkreft ... 117
8.4 Pasientinformasjon ... 117
8.5 Regelverk ... 118
8.6 Behandlingsalternativer for å forebygge tap av fertilitet ... 118
8.7 Vurderingskriterier ... 119
8.8 Henvisningsinformasjon ... 119
8.9 Anbefalinger ... 120

9 BRYSTKREFT UNDER GRAVIDITET ... 122
9.1 Utredning ... 123
9.2 Behandling ... 123

10 BRYSTKREFT HOS MENN 126
10.1 Forekomst 127
10.2 Biologi 127
10.3 Utredning 127
10.4 Behandling 127

11 OPPFØLGING OG ETTERKONTROLL ETTER AVSLUTTET KURATIV BEHANDLING 129
11.1 Etterkontroll 130
11.2 Første postoperative kontroll (2–4 uker etter primæroperasjon) 130
11.3 Videre etterkontroller 131
11.4 Kontrollhyppighet og innhold 131

12 BEHANDLING AV LOKOREGIONALE RESIDIV 135

13 BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM / LIVSFORLENGENDE OG PALLIATIV BEHANDLING 141
13.1 Kirurgi ved avansert (metastaserende) brystkreft 142
13.2 Strålebehandling 142
13.3 Medikamentell endokrin behandling 142
13.4 Medikamentell cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft 146
13.4.1 Behandlingsanbefalinger: HER2 negative pasienter 147
13.4.2 Behandlingsanbefalinger HER2-positive pasienter 149
13.4.3 Skjematisk oversikt over cytostatisk behandling av metastaser 151
13.5 Skjelettmetastaser og bruk av benresorpsjonshemmer 153

14 SJELDNE SVULSTER 155
14.1 Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom) 156
14.2 Phyllodestumor (tidligere kalt cystosarcoma phyllodes) 156
14.3 Sarkomer 157

15 TILTAK VED ØSTROGENMANGELSYMPTOMER ETTER BRYSTKREFT 158
15.1 Behandlingsmuligheter 159
15.1.1 Hormontilskudd 159
15.1.2 Ikke-hormonelle alternativ 160
15.1.3 Anbefaling ved hetetokter 161
15.1.4 Anbefaling ved atrofisk vaginitt 162
15.1.5 Hormonspiral 162

16 FYSIOTERAPI TIL BRYSTKREFTOPERERTE KVINNER 163
16.1 Forekomst av behandlingsrelaterte plager etter brystkreft 164
16.2 Fysioterapi til brystkreftopererte 164
16.3 Tverrfaglig informasjonsskriv til brystkreftopererte pasienter 165

17 ARVELIG BRYSTKREFT 166
17.1 Definisjonav genetiske risikogrupper for brystkreft 167
17.2 Utredning for arvelig brystkreft 168
17.2.1 Personer som selv har eller har hatt brystkreft 168
17.2.2 Friske personer som ikke selv har hatt brystkreft eller eggstokkreft 168
17.3 Tidlig diagnostikk og risikoreduserende tiltak 169
17.3.1 Radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med genetisk økt risiko for brystkreft 169
17.3.2 Kvinner med økt risiko vurdert ut ifra familiehistorie (risikogruppe C) 171
17.4 Risikoreduserende kirurgi 171
17.4.1 Risikoreduserende mastektomi hos genfeilbærere uten brystkreft i sykehistorien 172
17.4.2 Risikoreduserende mastektomi hos BRCA genfeilbærere med brystkreft i sykehistorien 172
17.4.3 Risikoreduserende bilateral salpingo-ooforektomi 173
17.5 Onkologisk behandling av arvelig brystkreft 173

18 METODE 174
18.1 Hva er nasjonale retningslinjer? 175
18.2 Kunnskapsbasert prosess 175
18.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget 176
18.4 Bakgrunn og arbeidsprosess 177
18.5 Habilitet 186
18.6 Ressursmessige konsekvenser 186
18.7 Oppdatering av retningslinjene 186

VEDLEGG 187

REFERANSER 189

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 faggruppenes anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helse-foretakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppenes 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 forløpet.

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 utgivelsestidspunktet 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 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 17.01.2019.

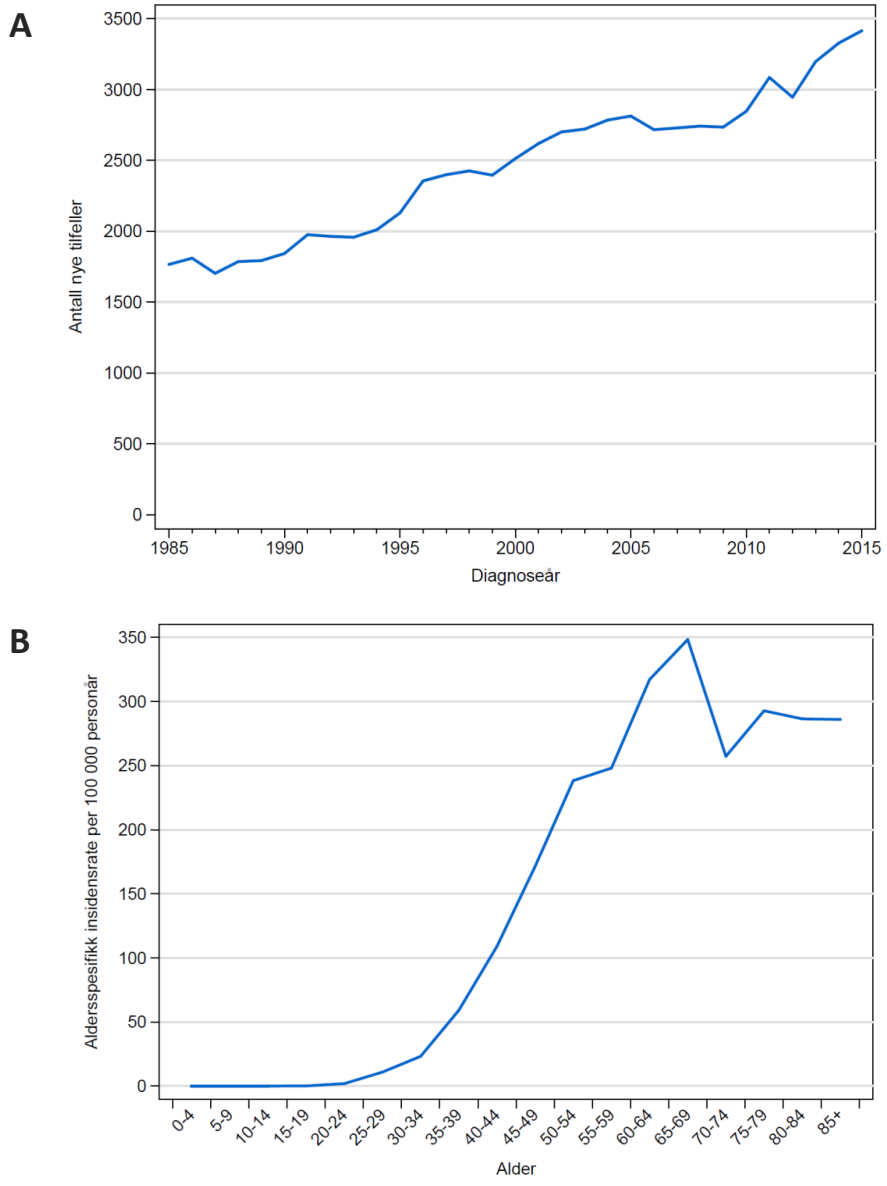
Bjørn Guldvog
Helsedirektør

Høyreklikk her og velg «Skift ut bilde»

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 fram til 75 års alder er 8.6 %. I 2016 var det 3371 nye tilfeller av brystkreft i Norge. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersstandardisert insidens har økt fra 60.6 per 100 000 i perioden 1956–1960 til 125,1 i 2016. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Kun 5.1 % av nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år i årene 2009–2016. Brystkreft utgjør 34 % av all kreft hos kvinner i alderen 25–49 år. I perioden 2011–2016 hadde Oslo den høyeste aldersjusterte forekomst av brystkreft og Finnmark den laveste (henholdsvis 147.3 og 104.3 per 100 000 personår).

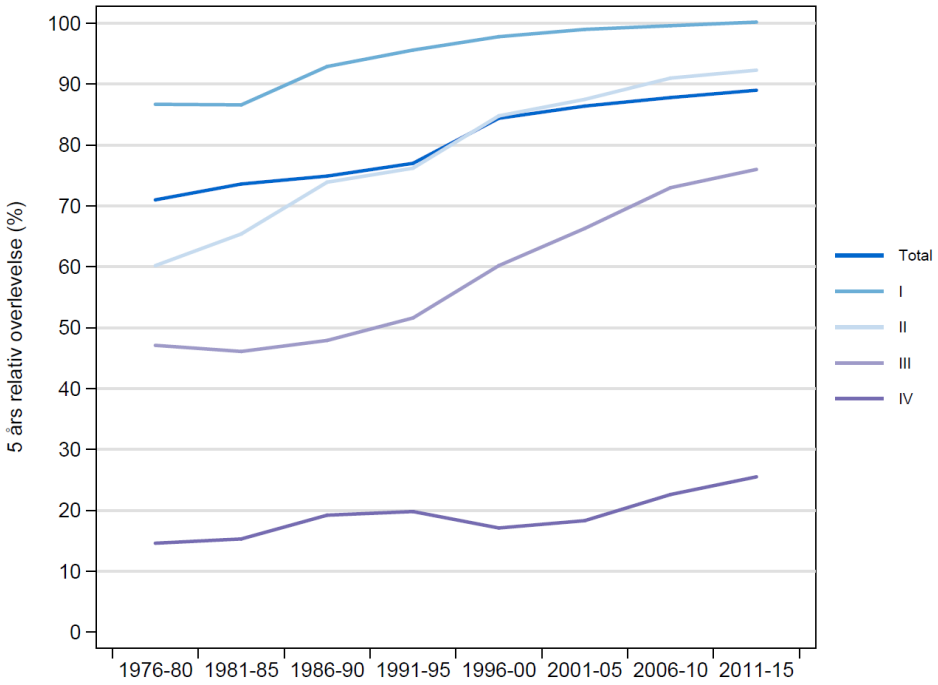


Figur 1.1 **(A)** *Antall nye tilfeller per år 1988–2015 og* **(B)** *aldersjustert insidensrate etter alder ved diagnose 2009–2015 (etter tall fra Kreftregisteret)*

1.2 Overlevelse

I 2016 døde 585 kvinner og 6 menn av brystkreft (1). 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 2016 hadde 45725 kvinner diagnosen brystkreft i Norge. Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av stadium, som igjen kan påvirkes av tidlig diagnostikk. Resultater fra det norske mammografiscreeningprogrammet viser at de som møtte til screening hadde en 43 % lavere brystkreftdødelighet enn de som ikke møtte (2).

For årene 2012–2016 var fem års relativ overlevelse 100 % ved stadium I (svulststørrelse ≤ 2 cm uten spredning til lymfeknuter) mot 28.5 % hvis det forelå fjernspredning på diagnose-tidspunktet. Brystkreftpasienter har en klar overdødelighet i mer enn 20 år etter at diagnosen er stillet. Ett år etter operasjon er 97,8 % i live. Etter 15 år er 76.1 % i live. Man ser ennå ikke hele effekten på overlevelse av adjuvant bruk av aromatasehemmere til postmenopausale, trastuzumab til HER2 positive eller bruken av taxaner.



Figur 1.2 *5-års relativ overlevelse for brystkreft (ICD-10: C50) etter stadium og oppfølgingsperiode (1976–2015). Kilde: Cancer in Norway 2015 (1)*

2 Mammografiscreening og oppfølging av kvinner med økt risiko for brystkreft

2.1 Mammografiscreening (50–69 år)

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

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 (2-10) (**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. Forskningsrådet publiserte i 2015 en uavhengig vurdering av resultater fra Mammografiprogrammet. Evalueringen konkluderer med at Mammografiprogrammet tilnærmet oppfyller målet om 30 % redusert dødelighet av brystkreft blant de som blir invitert og anbefaler at programmet fortsetter (11).

Det anbefales at alle norske kvinner i alderen 50–69 år bør gjennomgå 2-plans mammografi av hvert bryst hvert 2. år. Dette bør skje i regi av Mammografiprogrammet. Det er per i dag ingen offentlig anbefaling om mammografiscreening utenfor denne aldersgruppen. Kvinner med innlagt (silikon-)proteser skal også inngå i Mammografiprogrammet selv om diagnostikken er mindre sikker i disse tilfeller. Ultralyd inngår ikke som del av Mammografiprogrammet, selv ikke hos kvinner med innsatt brystprotese.

2.2 Kvinner med arvelig økt risiko for brystkreft

Ved mistanke om arvelig økt risiko for brystkreft eller påvist mutasjon i BRCA1 eller BRCA2, skal kvinnen henvises genetisk utredning før eventuelle tiltak i form av radiologiske kontroller blir satt i verk. Dette er viktig både for å sikre seg at det virkelig foreligger en økt risiko, og for at kvinnen får en korrekt oppfølging avhengig av risikonivå (se kapittel 17 Arvelig brystkreft).

For anbefalinger om billeddiagnostiske kontroller hos denne pasientgruppen se pkt. 17.3.1 Radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med genetisk økt risiko for brystkreft.

Slettet: Radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med genetisk økt risiko for brystkreft

2.3 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 kan Mammografiprogrammet ha ansvar for mammografiundersøkelsen hvert annet 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 10 år etter brystkreftoperasjon ikke har nådd screeningalder, er det aktuelt å fortsette med årlig mammografi frem til de kan inngå i Mammografiprogrammet.

- Se også pkt. 11.4 Kontrollhyppighet og innhold.
- Ved høy alder ved diagnose gjøres det individuell vurdering, med spesielt fokus på komorbiditet, biologisk alder/forventet levetid.
- Pasienter operert med rekonstruksjon med eget vev eller protese etter mastektomi har ikke behov for radiologiske kontroller av det nye brystet (se Oppfølging/kontroll etter rekonstruksjoner, pkt. 5.14.10).
- Det er ikke behov for radiologisk kontroll av brystvegg etter mastectomi.

Slettet: 5.13.10

2.4 Kvinner som har fått påvist epitelhyperplasier med atypi eller LCIS

For kontrollopplegg hos kvinner som har fått påvist epitelhyperplasier med atypieller LCIS, vises det til kapittel 5.

2.5 Kvinner behandlet med kappefelt (eller andre stråle-behandlingsopplegg nær brystene) for Morbus Hodgkin

Disse kvinnene bør tilbys årlig mammografi fra og med 10 år etter avsluttet strålebehandling til 50 års alder (12-14). Deretter anbefales deltagelse i mammografiscreeningprogrammet fra 50–70 år. Det er ikke indikasjon for videre kontroller etter 70 år.

2.6 Screening for brystkreft hos kvinner som skal gjennomgå benign brystkirurgi

Reduksjon/løft eller forstørrelse av bryst

Før reduksjon/løft eller forstørrelse av bryst bør det gjøres en grundig klinisk undersøkelse. Behov for mammografiundersøkelse anbefales i tråd med følgende:

- Kvinner <40 år: Mammografi ikke nødvendig.
- Kvinner >40 år: Mammografi (eller screening-mammografi for pasienter som deltar i mammografiprogrammet) bør være gjort innen 6 måneder før inngrepet.
- Ved fjernelse av vev fra brystet skal preparatet orienteres og sendes til histologisk undersøkelse.

3 Forløpstider

Fra 1. januar 2015 ble Pakkeforløp for brystkreft innført. Da ble tidligere forløpstider erstattet av de nye tidene i Pakkeforløp for brystkreft.

3.1 Om pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/ dialog med pasient og pårørende samt ansvarsplassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven (15) § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester (16). Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenters i pasientjournalen.

3.2 Forløpstider for brystkreft

I Pakkeforløp for brystkreft er det utarbeidet følgende forløpstider

Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		7 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		7 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	13 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	10 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	27 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	24 kalenderdager

Pakkeforløp for brystkreft finnes på Helsedirektoratets nettsider.

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp. Diagnoseveileder for brystkreft finnes Helsedirektoratets nettsider.

3.3 Tilleggsanbefalinger vedrørende pasientforløp for brystkreftpasienter

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): (17); innen 21 dager hos ER negative: (18); innen 44 dager: (19). De større studiene har ikke funnet en slik sammenheng innenfor 12 uker etter kirurgi (20): n=7501; (21): n=1161. Derimot viser en populasjonsbasert studie redusert overlevelse ved kjemoterapi gitt mer enn 12 uker etter kirurgi (22): 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 (23-25), men det er observert redusert overlevelse ved utsettelse ut over 20 uker (25).

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 (26;27).

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

Følgende oppfattes som veiledende grunnlag for vurdering av tider:

1. Der hvor det ikke er indikasjon for kjemoterapi bør det etterstrebes at strålebehandingen oppstartes innen 6–8 uker etter avsluttet kirurgi.
2. 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 ved mistanke om brystkreft

4.1.1 Hvem skal henvises til brystdiagnostikk?

Kuler og andre symptom fra bryst er vanlig og skyldes oftest godartede forandringer. Det er imidlertid vanskelig å skille mellom benigne og maligne forandringer ved klinisk undersøkelse alene, og pasienter med nye kliniske funn i brystene trenger derfor ofte henvisning til videre utredning.

Fastlege utreder pasient med anamnese samt inspeksjon og palpasjon av bryst, aksiller og fossa supra- og infraclaviculares og avgjør ut fra dette om pasienten trenger videre undersøkelser.

Pasientene bør henvises til et brystdiagnostisk senter (BDS) eller annet senter med samme kvalitative innhold. Leger ved senteret vil som følge av symptomer og funn avgjøre hvilke undersøkelser som er indisert. Se lokale retningslinjer ved hvert enkelt BDS for hvordan/til hvem henvisning skal sendes.

Ved begrunnet mistanke om brystkreft skal pasienten henvises i pakkeforløp, se Begrunnet mistanke – kriterier for henvisning til pakkeforløp. Andre pasienter henvises på vanlig måte, avhengig av rutiner ved det enkelte BDS

Indikasjoner for henvisning til videre utredning

- Nye palpasjonsfunn(1)
- Hudinndragning
- Kontroll etter mastitt hos kvinne som ikke ammer
- Hudfortykkelse av uklar etiologi
- Ensidig serøs eller blodig spontan sekresjon fra brystvorte(2)
- Nytilkommet inndradd brystvorte som ikke lar seg trekke ut
- Eksem/ sår/hudfortykkelse i relasjon til areola/ brystvorte
- Smerter hos postmenopausal kvinne(3)
- Mistanke om aksillære lymfeknutemetastaser(4)
- Uavklarte funn ved billeddiagnostikk (mammografi, ultralyd, CT, PET)

(1) Brystkreft hos unge kvinner er svært sjelden og normale syklusavhengige forandringer i brystene hos kvinner under 35 år oppfattes ofte som nye kuler eller klumper. Disse forsvinner ofte spontant. Det kan derfor være grunn til å se an situasjonen i 1–2 menstruasjons-sykluser hos unge kvinner før henvisning.

(2) Sekresjon fra brystene er vanlig, men ved nyoppstått ensidig spontan serøs eller blodig sekresjon, er det indikasjon for utredning.

(3) Smerter i bryst uten ledsagende palpasjonsfunn er normalt, særlig hos yngre, og er hos unge kvinner ikke indikasjon for bildeutredning. Hos postmenopausale kvinner er imidlertid nyoppståtte smerter uten annen åpenbar indikasjon for henvisning til brystutredning.

(4) Hos slanke kvinner er det vanligvis mulig å palpere små lymfeknuter i begge aksiller. Stor palpabel lymfeknute i kun en aksille kan være suspekt på lymfeknutemetastase.

4.2 Henvisning fra fastlege bør inneholde følgende opplysninger

Anamnese:

- Tidligere brystsykdommer, evt. med biopsisvar.
- Forekomst av brystkreft og/eller ovarialkreft hos førstegrads slektninger (mor, søstre, døtre) eller annengradslektning gjennom far (farmor, fars søstre) – helst inkludert alder ved diagnose
- Bruk av hormonpreprarat
- Anamnese for aktuelle symptom/funn; hvordan det ble påvist, hvor lenge det har vært til stede og om det varierer med menstruasjonssyklus.

Funn:

- Detaljert beskrivelse av aktuelle funn. Palpasjonsfunn beskrives med størrelse (mm), lokalisasjon (4 kvadranter + retroareolært område), konsistens og bevegelighet i forhold til omliggende strukturer. Trekker huden seg inn når armene løftes over hodet (hudinndragning)?

4.3 Tverrfaglig samarbeid

Tverrfaglig samarbeid mellom radiolog, patolog, kirurg og onkolog er viktig for å sikre brystdiagnostikk av god kvalitet. Samarbeidet bør etableres på en slik måte at man til enhver tid kan ha god kommunikasjon med hverandre om enkeltkasus. Det enkelte BDS må ha skriftlige rutiner som avklarer hvem som har ansvar for den enkelte pasient og skal trekke de nødvendige kliniske konsekvenser av de funn som blir gjort.

Det skal avholdes tverrfaglige møter med radiologer, patologer, kirurger og evt onkologer til stede. Det er også ønskelig at sykepleiere, radiografer og kreftkoordinator deltar. Se for øvrig Kvalitetsmanualen for Mammografiprogrammet. I det tverrfaglige møtet bør bildediagnostiske og kliniske funn sammenstilles og diskuteres i forhold til resultater fra histologiske og cytologiske prøver. Det skal tas beslutning om anbefaling av eventuelle videre undersøkelser og behandling. Avgjørelsene skal journalføres. Etter kirurgisk behandling skal resultatet av histopatologisk undersøkelse vurderes og sammenstilles med tidligere funn. Lokale prosedyrer må sikre at også prøver som ikke diskuteres på tverrfaglig møte blir vurdert på en sikker måte.

4.4 Trippeldiagnostikk

Trippeldiagnostikk ved mistanke om brystkreft består av klinisk undersøkelse (utført av radiolog eller kirurg), billeddiagnostikk og eventuelt nåleprøve. Hvis undersøkende lege vurderer palpasjons- og billedfunn som normalt kan man avstå fra nåleprøve. Kreftsvulster kan en sjelden gang være occulte både ved mammografi og ultralyd. Det er derfor viktig at palpasjonsfunn som vurderes usikkert blir biopsert selv om billeddiagnostikk er negativ. Alle kreftsvulster skal som en hovedregel ha histologisk diagnose stilt ved grovnålsbiopsi eller vacumbiopsi før de opereres.

4.5 Klinisk undersøkelse ved BDS

For anamnese og klinisk undersøkelse, se pkt. 4.2.

Anamnese kan om nødvendig suppleres med informasjon om menstruasjonsstatus, alder ved første fødsel, antall barn, alder ved menarche og menopause.

4.6 Billeddiagnostikk

4.6.1 Klinisk mammografi

Mammografi er den billeddiagnostiske basisundersøkelsen ved symptom fra bryst. Det tas to projeksjoner av hvert bryst. Dersom nødvendig kan det også suppleres med spesialbilder, tomosyntese eller kontrastmammografi.

Unge kvinner

Hos unge kvinner er mammografi mindre sensitiv pga tett kjertelvev og kjertelvevet er mer strålefølsomt samtidig som insidensen av brystkreft er svært lav. Hos unge kvinner er derfor ultralyd vanligvis tilstrekkelig som primærundersøkelse ved palpasjonsfunn (28;29). Lege som er ansvarlig for diagnostikken (som regel en radiolog) avgjør hvilken metode som er best egnet i hvert enkelt tilfelle. Det er ikke mange studier man kan bruke for å anbefale aldersgrense for når ultralyd kan/bør være primærundersøkelse. I henhold til amerikanske retningslinjer for utredning ved palpasjonsfunn i bryst anbefales ultralyd som førstevalg hos kvinner <30 år, ultralyd alene og mammografi + ultralyd er likestilte som førstevalg for kvinner 30–40 år og mammografi + ultralyd er førstevalg for kvinner > 40 år (29).

Hvis ultralyd og/eller kliniske funn gir mistanke om brystkreft bør det suppleres med mammografi uansett alder.

Graviditet

Ved mistanke om brystkreft er ikke graviditet noen kontraindikasjon mot mammografi. Stråledosen ved mammografi er lav, og utgjør ingen fare for fosteret (30). Det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap medfører økt carcinogen effekt på kjertelvevet i brystet (31). Mammografi har imidlertid lavere sensitivitet under graviditet pga tettere kjertelvev. Se også pkt. **Feil! Fant ikke referansekilden.Feil! Fant ikke referansekilden.**.

Slettet: 9.1

Hos gravide kvinner med palpasjonsfunn som ikke gir mistanke om brystkreft er ultralyd ofte tilstrekkelig som primærundersøkelse.

Kvinner med silkonimplantat i bryst

Mammografi er også primærundersøkelsen hos kvinner med silikonimplantat. Det skal da om mulig suppleres med projeksjoner der protesen blir luksert bak kompresjonsplaten.

Indikasjoner for mammografi for tidlig diagnostikk/screening av asymptomatiske kvinner finnes i pkt. 2.1.

4.6.2 Ultralyd

Ultralyd skal alltid utføres som et supplement til mammografi hvis pasienten har nye palpasjonsfunn i brystene eller hvis mammografi viser patologi. Hvis det er malignitetssuspekte forandringer ved ultralyd bør hele det aktuelle brystet samt ipsilaterale aksille og kontralaterale bryst undersøkes for å påvise eventuell multifokalitet, bilateral cancer eller lymfeknutemetastaser.

Ved akutt mastitt med mistanke om abscess er ultralyd primærundersøkelse

Ultralyd kan også være primærundersøkelse ved benignt preget palpasjonsfunn hos unge kvinner og ved benignt preget palpasjonsfunn hos gravid kvinne, se pkt. 4.10.1.

Mammografi kan være smertefullt, og noen pasienter ønsker derfor kun å gjøre ultralyd. Det må da gjøres klart oppmerksom på at ultralyd alene ikke er god nok diagnostikk for å utelukke brystkreft.

4.6.3 MR bryst

MR er den brystradiologiske metoden som har høyest sensitivitet for å påvise brystkreft. Den utføres med intravenøs kontrast og forutsetter at pasienten har normal nyrefunksjon. MR er en ressurskrevende metode som også har en del falsk positive funn og er ikke en primærundersøkelse ved symptom(er) fra bryst.

MR gir en mer detaljert vurdering av tumorutbredelse enn mammografi og ultralyd. Selv om dette burde medføre mer skreddersydd kirurgi har man til nå ikke overbevisende resultat for at preoperativ MR gir redusert forekomst av reeksisjoner for alle brystkreftpasienter (32-36). Foreløpig anbefaler man derfor preoperativ MR for utvalgte pasientgrupper (37).

Før henvisning til MR bryst må man sikre seg at det ikke foreligger kontraindikasjoner mot undersøkelsen og det må fylles ut en sjekkliste.

Indikasjoner der MR bryst er aktuelt som del av trippeldiagnostikk

- Preoperativ kartlegging ved påvist brystkreft og planlagt brystbevarende kirurgi hos kvinner med
  - Infiltrerende lobulært carcinom (38), med unntak av pasienter som har helt fettrike bryst ved mammografi
  - Diskrepans mellom tumorstørrelse ved ultralyd/mammografi/klinisk
  - Undersøkelse der dette har innvirkning på behandling
  - Vanskelig vurderbart brystvev ved mammografi og ultralyd der man mener det er vanskelig å utelukke multifokalitet.
  - T2 svulster som skal ha neoadjuvant kjemoterapi (39;40) (primærundersøkelse samt kontroll av behandlingseffekt og planlegging av brystbevarende kirurgi)
  - Kjent arvelig risiko for brystkreft med genfeil
  - Pasienter som er kandidater for strålebehandling av bare deler av brystet
- Lokalavansert brystkreft (41) (primærundersøkelse samt kontroll av behandlingseffekt)
- Aksillære lymfeknutemetastaser fra adenokarsinom med ukjent utgangspunkt der mammografi og ultralyd ikke har vist patologi i brystet
- Som tilleggsinformasjon ved utvalgte problemkasus.

Hvis MR ved preoperativ staging av brystkreft viser nye funn av usikker betydning vil en ny målrettet ultralydundersøkelse ofte være avklarende. Malignitetssuspekte tilleggsfunn ved MR bør bekreftes med vevsprøve hvis de får konsekvens for behandlingen av pasienten.

For anbefalinger om MR som tidlig diagnostikk av brystkreft hos asymptomatiske pasienter med arvelig risiko for brystkreft: se kapittel 17.3.1 Radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med genetisk økt risiko for brystkreft.

Slettet: Radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med genetisk økt risiko for brystkreft

4.7 Nåleprøve/vevsprøve

- I utgangspunktet skal man ta vevsprøve av alle lesjoner som ikke er sikkert benigne.
- Ved lesjoner som klinisk og billedmessig er vurdert som sannsynlig benigne av utredningsansvarlige lege kan FNAC benyttes såfremt kompetansen og samarbeidet med cytolog er etablert på en slik måte at kvaliteten ivaretas.

- Ved mistanke om brystkreft skal det dersom det er teknisk mulig gjøres grovnålsbiopsi eller vakuumbiopsi for å få en preoperativ histologisk diagnose (42).
- Vevsprøver gjøres med nåler av varierende kaliber og utføres oftest ultralydveiledet. Ved patologi som ikke vises ved ultralyd kan man gjøre stereotaktisk/tomosyntese-veiledet biopsi ved hjelp av et mammografiapparat.
- Biopsi av kalk krever større biopsivolum enn biopsi av solide lesjoner og det bør derfor ikke brukes nåler som er tynnere enn 14G. Vacuumteknikk gir større biopsivolum enn vanlig grovnålsbiopsi og gir dermed større treffsikkerhet. Når det blir tatt vevsprøver av kalk bør det tas røntgenbilde av biopsiene for å bekrefte funn av kalk. Man bør da legge biopsier med kalk i ett formalinglass og biopsier uten kalk i et annet formalinglass for å lette arbeidet for patologen.
- I sjeldne tilfeller kan det være behov for MR veiledet biopsi. Antallet slike biopsier er så lite at det kun gjøres på 2–3 sentra i Norge.
- Det er viktig at det er samsvar mellom bildefunn og histologi og at volumet av biopsi-materialet er tilstrekkelig for å stille en sikker diagnose. Ved biopsi av kalk er det særlig viktig å være sikker på at volumet av vevsprøven er stort nok og representativt for lesjonen før man utelukker en malign diagnose.

4.7.1 FNAC (finnålsaspirasjonscytologi)

- Ved å føre en tynn nål fram og tilbake i en lesjon, og evt bruke aspirasjon, henter man ut celler som strykes ut på objektglass som enten sprayfikseres eller lufttørkes.
- 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.
- FNAC er velegnet for å påvise maligne celler ved mistanke om lymfeknutemetastase i aksillen.
- FNAC skal ikke brukes ved diagnostikk av kalk.

4.7.2 Cystepunksjoner

- Cyster er vanlige og trenger ikke diagnostisk punksjon med mindre man er usikker på om det dreier seg om en vanlig cyste.
- Hvis cysteinnholdet er blodig eller man er usikker på om cysten er del av en er solid lesjon bør cysteinnholdet sendes til cytologisk vurdering

4.7.3 Grovnålsbiopsi

- Grovnålsbiopsi er en nåleprøve der man tar ut en eller flere små vevssylindre fra aktuelle lesjon for histopatologisk vurdering.
- Grovnålsbiopsi reduserer sjansen for falskt negative svar sammenlignet med FNAC og gir mer detaljert informasjon om en lesjon enn FNAC.
- Vanligvis tas prøven i lokalanestesi med bruk av 14G eller 16G nål. Ved behov for rask diagnose kan det gjøres et avtrykk eller «imprint» av grovnålsbiopsien på et objektglass som kan hurtigfarges og analyseres på samme måte som FNAC.
- Grovnålsbiopsi gir liten risiko for alvorlig blødning og blodfortynnende medikament trenger sjelden seponeres. Det er imidlertid viktig å vite om pasienten bruker blodfortynnende medikament slik at en kan ta hensyn til dette (valg av anestesi/nåletykkelse/kompresjon etter biopsi/observasjon etter biopsi).

4.7.4 Vakuumbiopsi

- Vakuumbiopsi er en nåleprøve der man tar ut vevssylindere for histopatologisk undersøkelse, men her bruker man vakuum-teknikk for å trekke brystvevet inn i nålen. Dette gjør at man kan bruke tykkere nåler og få vevsprøver med større volum.
- Vakuumbiopsi er spesielt godt egnet ved lesjoner der man trenger et større vevsvolum, som for eksempel sannsynlig benign eller usikker kalk.
- Prøven tas i lokalanestesi og det blir tatt flere biopsier.
- Vakuumbiopsi er mer ressurskrevende og gir større sjanse for blødning enn grovnålsbiopsi.
- Blodfortynnende medikamenter: eventuelt behov for seponering vurderes etter lokale retningslinjer og man må ha rutiner for kompresjon/bandasjering etter biopsi.
- Metoden brukes oftest stereotaktisk/tomosyntese-veiledet, men den kan også brukes ultralydveiledet.

4.8 Diagnostisk åpen biopsi/merkebiopsi

- Diagnostisk åpen biopsi brukes hvis grovnålsbiopsi eller vakuumbiopsi ikke er avklarende* eller hvis nålebiopsi ikke er teknisk mulig.
- Biopsi utføres av kirurg, enten palpatorisk veiledet eller etter at radiolog har merket området veiledet av billeddiagnostikk. Det er også gunstig å merke huden med tusj rett over aktuelle område.
- Ved ikke-palpable lesjoner må det tas røntgenbilde og evt. ultralyd av preparatet for å bekrefte at aktuelle forandring er med i biopsien. Lokalisasjon merkes av på røntgenbildet til veiledning for patolog.
- Noen ganger er det også aktuelt å ta røntgenbilde av preparatet etter at dette er delt opp i skiver (skivefoto) og avmerke hvilke skiver som inneholder aktuelle tumor eller kalk.
- Det er viktig med god kommunikasjon mellom radiolog og kirurg i forkant av biopsitaking for å sikre at merking og eksisjon skjer på en optimal måte. Det er også viktig med god kommunikasjon mellom radiolog, kirurg og patolog for å sikre orientering av preparatet og lokalisasjon av aktuell lesjon.

* Hvis det er diskrepans mellom vevsprøve og radiologiske/kliniske funn bør det i første omgang gjøres fornyet grovnålsbiopsi eller vakuumbiopsi. På den måten unngår man å gjøre unødvendige åpne diagnostiske biopsier som kan være ugunstige for den endelige kirugiske behandlingen av bryst og aksille.

Indikasjoner for diagnostisk åpen biopsi/merkebiopsi

- Trippelutredning har ikke gitt konklusivt resultat (for eksempel når vevsprøve er usikker og/eller ikke kan forklare radiologiske eller kliniske funn)
- Nålebiopsi har vist ADH
- Nålebiopsi har vist papillom eller papillomatose
- Nålebiopsi har vist LCIS av florid eller pleomorf type
- Nålebiopsi har vist radiært arr
- Nålebiopsi er teknisk umulig (for eksempel lesjon som ligger nær silikonprotese eller kalk som ligger svært nær brystvegg eller i et bryst som er for tynt til å utføre vakuumbiopsi)

Kommentar: klassisk LCIS og ALH er i seg selv ikke indikasjon for merkebiopsi. Det samme gjelder isolert funn av flat epitelial atypia (FEA).

4.9 Videre prosessering og undersøkelse

Sylinderbiopsiene bør innstøpes i atskilte blokker, i hvert fall bør sylindere med røntgenologisk verifisert kalk innstøpes separat. Representativitet i forhold til mammografisk lesjon må vurderes nøye. Påvist kalk ved histologi må nevnes i diagnosen, særlig hvis man avgir 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:

1. skleroserende adenose versus invasivt karsinom
2. pseudoinvasjon ved DCIS versus invasivt karsinom
3. pseudoinvasjon ved benigne tilstander med sklerose
4. radiært arr versus tubulært carcinom
5. intracystisk (innkapslet) papillært karsinom versus invasivt karsinom
6. cellerikt fibroadenom versus benign phyllodes tumor
7. atypisk ductal hyperplasi (ADH) versus lavgradig DCIS.
8. mucinøse lesjoner

Mange av disse problemstillingene (punkt 1–5) kan oftest løses ved immunhistokjemisk undersøkelse (antistoff mot myoepitel, som actin og/eller smooth muscle myosin, CK14, p63).

Ved problemet ADH eller lavgradig DCIS (punkt 7) 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. Ved store tumores/T4 med indikasjon for neo-adjuvant behandling, bør histologisk gradering gjøres.

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 bilde-diagnostikk 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.

4.10 Premaligne forandringer i brystet

Premaligne tilstander kjennetegnes ved at det er histologisk tegn på unormal (atypisk) proliferativ aktivitet enten i gangsystemet (duktalt) eller i de terminale kjertelendestykker (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 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 ductalt carcinoma in situ (DCIS) (van Nuys gradering) (43)

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

Dupont og Page (44) fant følgende kumulative absolutte risiko for mammacarcinom i prosent etter revisjon av vel 10 000 mammabiopsier med mer enn 17 års oppfølgningstid (jfr. tabell 4.1):

Tabell 4.1
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

Tabell 4.2 gir oversikt over risiko for senere infiltrerende carcinom etter påvisning av premaligne lesjoner med forskjellig histologiske klassifikasjon, også inkludert *in-situ* lesjoner (45).

Tabell 4.2
Risiko for infiltrerende carcinom etter påviste pre-maligne lesjoner (45)

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	9–11 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 mammakarsinom over en 20-årsperiode fra 35–55 år er ca. 2,5 %, og i perioden 50–70 år 4,8 %. 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 epitelprofilerasjon med atypi, og særlig hvis de har en førstegradsslektning med brystkreft.

4.10.1 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 (FEA) (46).

Sylindercelleforandringer og sylindercellehyperplasi

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

Lesjoner med forstørrede ductolobulære enheter kledt 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 (47).

Flat epitelial atypi (FEA)

Lesjoner med forstørrede terminale ductolobulære enheter med ett eller flere lag kubisk eller sylindrisk epitel som viser lavgradig cytologisk atypi (48).

«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 sylinderpitellesjoner/flat epitelial atypi og lobulære neoplasier (LCIS 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 (49;50).

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 (51).

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. Rutinemessig fjerning av lesjoner med FEA anses ikke nødvendig. Det vil være tilleggsfunn og radiologisk vurdering som bestemmer om det skal gjøres merkebiopsi for å utelukke mer avansert lesjon (48).

4.10.2 Atypisk duktal hyperplasi

Atypisk duktal hyperplasi (ADH) er en intraduktal epitelproliferasjon som delvis har de cellulære og arkitektoniske kjennetegnene til DCIS. Lesjonen defineres også som ADH hvis den har alle morfologiske trekk av lavgradig DCIS, men er < 2 mm i størrelse. Siden forskjellen mellom

ADH og DCIS er delvis kvantitativ, skal funn av ADH i grovnålsbiopsi alltid lede til merkebiopsi. ADH har imidlertid så lavt cancerpotensial i seg selv at påvisning i reseksjonsrender i mamma-resektat ikke indiserer rereseksjon. Se tabell s. 59.

Slettet: 58

4.10.3 Lobulær neoplasi – ALH og LCIS

Preneoplastiske forandringer i kjertellobuli (lobulær neoplasi) er kjennetegnet ved at de terminale kjertelstykkene er overfylt av epitelceller med lav innbyrdes kohesivitet. Det er to hovedtyper, basert på grad av utbredelse i kjertlene: atypisk lobulær hyperplasi (ALH), som kun affiserer en del av lobulus og lobulært carcinoma in situ (LCIS), som affiserer hele lobulus. De prolifererende cellene er oftest immunhistokjemisk negative for markøren E-cadherin.

LCIS deles igjen inn i klassisk, pleomorf, og florid type med comedonekrose (52):

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. Siden klassisk LCIS (og ALH) er en «systemisk» lidelse i mamma, er det ikke indikasjon for merkebiopsi når det oppdages tilfeldig i grovnålsbiopsi. Unntaket er hvis radiologi og funn for øvrig indikerer en signifikant tilleggslesjon. Kvinnen følges opp med mammografiscreening. Ablatio og profylaktisk antiøstrogen-behandling er ikke aktuelle behandlingsalternativer i Norge. For aktuell referanse, se (52;53).

b) Ved pleomorf LCIS viser cellene uttalt kjerneatypi, og tilstanden er til forveksling lik høygradig DCIS morfologisk. E-cadherin er imidlertid negativ. Siden 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 pkt. 5.4–5.7).

c) Florid LCIS med comedonekrose har lavgradige kjerner, men danner tettliggende, meget 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 pkt. 5.4–5.7). For aktuell referanse, se (52;53).

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 forsiktighet/nøye overveielse ved mer aggressiv terapi (for eksempel ablatio).

4.10.4 Ductalt carcinoma in situ (DCIS)

DCIS, også betegnet intraduktalt karsinom, må ikke forveksles med invasivt karsinom av duktal type. Ved DCIS er melkegangene 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 mammografi-screening 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 (54)
- DCIS grad 3 enn for DCIS grad 1 og 2 (54;55)
- Diffust utbredt enn for mikrofokale
- Hos yngre kvinner (56)

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 (57-61).

Reseksjonskanter

De fleste residiv kommer lokalt i nær tilslutning til det primære arret. Det er i litteraturen bred enighet om at frie reseksjonkanter er viktig for å hindre residiv, men antall mm på reseksjonsmarginene diskuteres (55;59;61). NBCG har valgt å anbefale minst 2 mm mikroskopisk avstand fra DCIS (uten samtidig infiltrerende komponent i tumor) til nærmeste reseksjonskant mot omgivende mammavev for å ta høyde for histopatologisk usikkerhet i vurderingen av frie reseksjonskanter. Så kort avstand i definisjonen av fri reseksjonsrand forutsetter nøye histologisk undersøkelse.

4.11 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 Stadie-inndeling). 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 kliniskT1-2N0-1M0

Primært inoperabel brystkreftsykdom betegnes som kliniskT3-4N0-3M0-1 eller T1-2N2-3M0-1.

4.11.1 Utredning av operabel brystkreftsykdom

Uten at det er anamnestiske opplysninger, symptomer eller funn som skulle gi mistanke om fjernmetastaser, er det i utgangspunktet ikke indikasjon for blodprøver og billeddiagnostikk av andre organ enn bryst som preoperative screeningundersøkelser. Grunnlag for disse undersøkelser vil i så fall være interne vurderinger av behov på et generelt medisinsk grunnlag.

Den *preoperative* utredning vil vanligvis begrense seg til:

- Mammografi og utralyd av begge bryst samt ultralyd av ipsilaterale aksille
- Ved behov: MR mammae

Postoperativ utredning av høyrisikogrupper ved operabel brystkreft

Det er grunnlag for å gjennomføre metastaseutredning (se pkt. 4.12) 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

4.11.2 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:

- Mammografi og ultralyd begge bryst og UL ipsilateral aksille, eventuelt MR bryst
- CT Thorax/Abdomen/bekken
- Skjelettscintigrafi (evt supplert med rtg) eller MR columna/bekken
- Blodprøver (preoperative rutineprøver inkludert ALP, gamma-GT og s-Ca++)
- Andre undersøkelser på individuelle indikasjoner

Annen utredning:

MUGA eller EKKO cor bør tas av HER2-positive pasienter som skal ha EC90 etterfulgt av taxan/trastuzumab. Dette for å best mulig avdekke cardial status og tolerabilitet av antracyclin, samt for å kunne avdekke endringer i ejeksjonsfraksjon av betydning før trastuzumab oppstartes.

4.11.3 Patologidiagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft

Typebestemmelse

Faggruppen for mammapataologi anbefaler at klassifikasjon og terminologi for mammakarsinomer følger WHOs anbefallinger (62). Her har man fra og med 2012 gått bort fra betegnelsen *infiltrerende duktalt karsinom* og erstattet denne med betegnelsen *infiltrerende karsinom NST* («*invasive carcinoma of* no special type»), og dette begynner å bli innarbeidet internasjonalt og i litteraturen.

70–80 % av brystkjertelens invasive karsinomer er *infiltrerende karsinom NST*. Disse karsinomene antas å utgå fra celler i TDLU (terminal duktulolobulær enhet) og viser ulike morfologiske uttrykk. Betegnelsen «duktal» er således misvisende.

Når mer enn 50 % av en gitt tumor viser en slik uspesifisert morfologi vil karsinomet betegnes *«infiltrerende karsinom NST»*. Øvrige karsinomer er spesifiserte karsinomer («special types»). Den vanligste blant disse er infiltrerende lobulært karsinom. Dersom et karsinom skal klassifiseres som en spesifisert type, må mer enn 90 % av tumorvevet vise den spesifiserte morfologien. Dersom 50–90 % viser en spesifisert morfologi, betegnes karsinomet som blandet uspesifisert og spesifisert type. Et eksempel kan være «karsinom av blandet uspesifisert og lobulær type».

Dersom man er usikker på om det foreligger en spesialisert type (ved sylinderbiopsi) men ønsker å gjøre immunhistokjemisk undersøkelse, anbefales det at man benytter samme betegnelse, men angir at dette er en foreløpig vurdering (foreløpig diagnose).

Det gjøres ingen endringer i terminologi når det gjelder In situ karsinomer. I tråd med WHOs retningslinjer benevnes disse duktalt karsinom in situ (DCIS) og lobulært karsinom in situ (LCIS) som tidligere.

10–20 % av invasive karsinomer er av infiltrerende lobulær type, mens ulike andre typer utgjør resten. Noen av disse har bedre prognose enn gjennomsnittet, f.eks. tubulært 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, eller duktalt karsinom in situ (DCIS).

Invasiv brystkreft kan spres både lymfogent og hematogent. 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.

Gradering: Patologgruppen i NBCG har distribuert veldefinerte kriterier for histologisk gradering av mammakarsinomer til alle landets patologilaboratorier. Alle invasive karsinomer skal graderes etter de samme kriteriene (Nottingham-kriteriene). DCIS graderes etter Van Nuys-kriteriene.

I tillegg skal det utføres HER2 undersøkelse (ved hjelp av immunhistokjemi og/eller FISH/CISH/SISH) og immunhistokjemisk (IHC) bestemmelse av Ki67 (som kvantiteres etter definerte retningslinjer). Kit'ene som benyttes til IHC er standardisert til histologisk materiale, men kan også brukes på innstøpt celleblokk fra cytologisk materiale. Konferer under.

Analyse av lymfeknutestatus, tumorstørrelse, histologisk grad, 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 gi en øket risiko for lokalt residiv i brystet. Tumorstørrelse alene synes å være av mindre betydning.

Lymfeknuter: Teknikken med å påvise vaktpost-lymfeknuter («sentinel node» teknikk) brukes regelmessig ved brystkreftoperasjoner. Systematisk undersøkelse av randsinus i disse vaktpostlymfeknutene er viktig. Dersom primærtumor er av lobulær type, må man undersøke lymfeknutene særlig nøye, da metastaser fra slike svulster ellers kan overses, og her bør det benyttes immunhistokjemi. Det er ikke full enighet om betydningen av en detaljert karakterisering av små metastaser (størrelse, lokalisasjon i lymfeknuten, m.m.). Inntil videre bør man rapportere størrelsen på det største metastasefokus, og hvorvidt det er multiple metastaser, estimere antall tumorceller dersom disse stort sett ligger enkeltvis eller i små grupper. Det vises til egne retningslinjer fra DNP's Faggruppe for Mammapatologi.

Dersom det gjøres immunhistokjemisk undersøkelse av lymfeknutene med antistoff mot cytokeratin, og sikre metastaser diagnostiseres først etter denne undersøkelsen, skal dette tydelig fremgå i besvarelsen.

Det er foreløpig noe usikkert hva som er nytten av å snitte systematisk dypere i blokkene (også ved frysesnitt), og hva som eventuelt er optimal protokoll her. Dette kan være avhengig av orientering og snittplan primært.

Dersom det foreligger perinodal vekst (ekstra-nodal infiltrasjon, gjennom lymfeknutekapsel), anbefales det nå at man beskriver dette, angir om det er flere foci, og måler utbredelse av det største focus ved å måle utbredelsen på det perinodale området langs lymfeknutekapselen (circumferent diameter) og i tillegg perpendiculært på kapselen (perpendikulær diameter, avstand målt fra kapsel til det «ytterste» punkt for tumorvev) (63). Det er ikke internasjonal konsensus om dette.

Preparatene håndteres og vurderes i tråd med retningslinjer fra Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG), Handlingsprogrammet fra Helsedirektoratet, og DNP's Faggruppe for Mammapatologi, siste WHO-klassifikasjon (2012), og DNPs veileder i Biopsibesvarelse. Se også DNP's hjemmeside.

Hormonreseptorer: Bestemmelse av østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PR) (hormonreseptor) skal gjøres på alle invasive karcinomer, både på primærtumor og eventuelt senere residiv/ metastaser.

Hormonreseptoranalyse (immunhistokjemisk) 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.

HER2-status: Undersøkelse av HER2 status utføres på primære (invasive) mammakarsinomer og i tillegg på metastatiske lesjoner etter rekvisisjon fra kliniker. Patologigruppen tilknyttet NBCG har oppdatert retningslinjene siste gang i 2016.

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.

Score 0	ingen eller svak inkomplett membranfarging i <10 % av tumorcellene.
Score 1+	inkomplett membranfarging i >10 % av tumorcellene.
Score 2+	svak/moderat komplett membranfarging fokalt eller i alle tumorcellene (>10 %), eller sterk komplett farging i ≤10 % av tumorcellene.
Score 3+	sterk komplett membranfargning foreligger i >10 % av tumorcellene.

Ved grenseverdier (10–30 %) kan en overveie ISH i tillegg.

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).

Den observerte verdi (etter telling av minst 20 celler) rapporteres eksakt til kliniker, som vurderer resultatet videre i forhold til behandling.

Patologigruppen i NBCG anbefaler at en nå forholder seg til følgende retningslinjer i henhold til oppdatering fra ASCO (64) og nye britiske retningslinjer (65):

HER 2 negativ:	Dersom HER2/CEP17 ratio <2.0 OG gjennomsnittlig antall HER2 signaler er <4.
HER2 positiv:	Dersom HER2/CEP17ratio er 2.0 eller høyere ELLER gjennomsnittlig antall HER2signaler per celle er 6 eller høyere.
HER2 borderline/ ikke amplifisert:	Dersom HER2/CEP17 ratio er <2 med gjennomsnittlig antall HER2signaler per celle 4–6 ELLER ratio 1,80–1,99.

I grensetilfeller, både for IHC og ISH, bør en være ekstra oppmerksom angående optimal kvalitet av vev og analyseoppsett, og usikre fargninger bør repeteres, eventuelt med begge teknikker. Dersom operasjonspreparater må anvendes, er det mulig at ISH er en noe mer pålitelig teknikk som er mindre følsom for suboptimal fiksering, enn immunhistokjemi.

Heterogene svulster: I sjeldne tilfeller kan det foreligge områder med ulik HER2 status i ulike områder i tumor. I slike tilfeller må en se over hele snittet og velge ut områder med avvikende HER2 uttrykk, telle signaler per celle og beregne ratio i det enkelte område. Det er anbefalt at en teller og beregner ratio for minst tre synsfelt med minst 20 celler i hvert. En bør overveie å sammenholde funn med IHC snitt.

Dersom ratio i ett eller flere slike områder er 2 eller høyere kan tumor ansees HER2 positiv. Det bemerkes at dersom ratio er 1.8–2.2 bør en telle minst 60 celler i hvert område før en konkluderer. Ved ratio mellom 1.8 og 1.99 etter gjentatte tellinger, kan kasus ansees HER2 negativt

Tumorcelleproliferasjon (Ki67): Proliferasjonsgrad (Ki67) skal etter retningslinjene vurderes for de fleste invasive karsinomer. Ved HER2-positiv status er ikke Ki67 analyse avgjørende for behandlingsbeslutninger, unntatt ved pT1apN0 hvor individuelle behandlingsbeslutninger kan forekomme og hvor Ki67 kan gi tilleggsinformasjon. Det samme gjelder for eldre pasienter med komorbiditet, hvor det kan være nødvendig å gjøre individuelle tilpasninger. Dersom HER2 status ikke er utført eller ikke er konklusiv på preoperativ biopsi, bør uansett Ki67 gjøres parallelt med HER2 på operasjonspreparatet.

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 vil 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 kvalitetssikring 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 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). Hvordan Ki67-verdien benyttes av klinikere for å vurdere adjuvant behandlingsvalg er noe endret i forhold til tidligere, konferer kapittel 7).

Tumorcelleproliferasjon (mitosetall): På grunn av variasjon i Ki67-tallet mellom ulike avdelinger, manglende standardisering av metoder, og det faktum at det internasjonalt ikke er konsensus om klinisk bruk av Ki67, er det nå vedtatt at patologene også rapporterer mitosetall ved alle invasive karsinomer. Dette er antall mitoser, slik som det telles i forbindelse med histologisk gradering, og dette oppgis i diagnosen separat. Mitosetallet oppgis som antall mitoser per mm^2 (for å justere for ulike størrelser av synsfeltet på x400). Tallet angis med en desimal. DNP's Patologigruppe har utarbeidet egne retningslinjer for dette.

Anbefalinger

Diagnoseformulering og oppsummering

Det anbefales en strukturert diagnoseformulering og oppsummering. Denne ble støttet av NBCG's styringsgruppemøte 19.11.14. Det anbefales at alle avdelinger og laboratorier anvender dette punktvise formatet (i fritekst) i diagnosefeltet. Der er rom for nyanseringer der dette er faglig nødvendig i forhold til behandling og oppfølgning.

1. Preparattype.
2. Hoveddiagnose.
   a) Invasivt karsinom, histologisk type.
   b) In situ karsinom (alene eller i kombinasjon med invasivt dersom tilstede utenom invasiv komponent).
3. Histologisk grad (Nottingham, for invasiv; Van Nuys, for DCIS).
4. Mitosetall: antall mitoser per mm^2 (hot-spot).
5. Tumors størrelse og utstrekning (invasiv + evt. In situ).
6. Invasjon i spesielle strukturer: kar (lymfekar, blodkar), hud/papille, muskel, nerver.
7. Reseksjonsflater.
8. Lymfeknutestatus (SLN + evt. aksille).
   a) Vaktpostlymfeknuter (SLN) (antall positive, antall totalt, størrelse/mengde av tumorvev, ekstra-nodal vekst).
   b) Aksillære lymfeknuter: antall positive, antall totalt; størrelse/mengde av tumorvev; ekstra-nodal vekst (tilstede eller ikke, med mål).
9. Biomarkører (invasiv cancer): ER, PR, HER2, Ki67.

Kommentarer

Remisse og diagnosefelt skal foreligge i fritekst, et format som gir rom for detaljert beskrivelse av hva som er mottatt, makrobeskrivelse med uttak av snitt, mikrobeskrivelse med diagnostiske kriterier, supplerende undersøkelser, vurdering med nyanseringer og differensialdiagnostiske overveielser inkludert adekvat diskusjon og kommunisering av usikkerhet, konklusjon, og diagnoseoppsummering (formulering av selve diagnosen). Fritekstformatet gir rom for nyanseringer og presiseringer, også i diagnosefeltet. Formatet frembyr ikke problemer i forhold til oppdateringer og justeringer som følge av faglig utvikling og nye anbefalinger.

Enkelte av diagnosefeltene legger opp til å oppsummere og integrere informasjon fra flere remisser da dette kan lette oversikten og kommunikasjonen i forhold til rekvirenter og registerenheter. Det anses da nødvendig at en i parentes henviser til den spesifikke remisse som informasjonen hentes fra, med remissenummer, slik at det ikke skapes tvil om juridisk

ansvar, da det ikke forutsettes at disse preparatene vurderes på nytt selv om informasjonen integreres i en hovedremisse. For brystkreft vil dette vanligvis gjelde vaktpostlymfeknuter og biomarkører, eventuelt annen informasjon.

Ved kombinert invasiv og in situ kan punkt 2 og punkt 3 eventuelt kombineres, ved at type og grad nevnes først for invasiv, deretter DCIS med grad.

Størrelse angis for invasiv, mens begrepet «utbredelse» (samlet utstrekning) benyttes for kombinasjon av invasiv og DCIS der sistnevnte komponent foreligger utenfor invasiv del. Ved multifokalitet (avstand > 5 mm mellom lesjoner) kan de aktuelle parametre oppgis per tumor (T1, T2, etc).

Invasjon i spesielle strukturer baseres på vanlige kriterier. Det skal tas særlige hensyn til kriterier for pT4. Innvekst i hud forutsetter ulcerasjon av epidermis eller noduler (makroskopiske) av tumorvev i dermis; for sistnevnte foreligger gråsoner. For innvekst i muskulatur legges vekt på innvekst i intercostal muskulatur. (Kfr. siste utgave av TNM).

For invasive rapporteres «frie reseksjonsflater» eller det motsatte («ink on tumor»). For in situ (DCIS) rapporteres «fri reseksjonsflate» ved avstand > 2 mm. Ved «fri» rand men mindre avstand til reseksjonsflaten enn 2 mm ved DCIS anbefales følgende formulering: Reseksjonsflate med knapp margin (angi korteste avstand mellom DCIS lesjon og tusjmerket flate, og hvor dette er lokalisert).

Biomarkører: Her summeres informasjon, også fra andre remisser, på ER, PR, HER2, og Ki67. Dersom oppsummerende informasjon hentes fra andre remisser, anbefales at remissenr. anføres i parentes, av legale grunner).

4.12 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 (66;67). 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 4.3
Stadieinndeling primært operabel brystkreftsykdom

Primært operabel brystkreftsykdom	
Stadium I	kliniskT1N0M0
Stadium II	kliniskT0-2N1M0
	kliniskT2N0M0

Tabell 4.4
Stadieinndeling primært inoperabel brystkreftsykdom

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

4.13 TNM-klassifikasjon

(AJCC 2017 = UICC 2017)

Tabell 4.5
TNM-klassifikasjon primærtumor

Primærtumor* (T)	
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 ≤ 0.5 cm i største diameter
T1b	Tumor > 0.5 ≤ 1.0 cm i største diameter
T1c	Tumor > 1.0 ≤ 2.0 cm i største diameter
T2	Tumor > 2.0 ≤ 5.0 cm i største diameter
T3	Tumor > 5.0 i største diameter
T4	Tumor uavhengig av størrelse, men med affeksjon av hud eller brystvegg slik som anført under T4a, T4b eller T4d
T4a	Innvekst til brystvegg (ribben, intercostalmuskulatur, serratus anterior)
T4b	Synlig ødem, peau d'orange eller ulcerasjon vurdert ved klinisk undersøkelse, eller tumorinfiltrasjon i hud som synlig (makroskopisk) og/eller palpabel tumorknute som er adskilt fra primærtumor (som satellitt tumorknute) (Kun mikroskopisk satellitt tumorknute vil ellers klassifiseres i tråd med tumor-størrelse. Det samme gjelder ved tumor med direkte innvekst i hud men uten ødem, ulcerasjon eller makroskopisk satellitt tumorknute)
T4c	Både T4a og T4b
T4d	Inflammatorisk carcinom

Tabell 4.6

TNM-klassifikasjon klinisk lymfeknutestatus

Klinisk lymfeknutestatus (N)	
NX	N-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende 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 mammaria interna 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 mammaria interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N3	Ipsilateral spredning til infraclaviculære lymfeknuter, eller spredning til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammaria interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser, eller ipsilateral spredning til supraclaviculære lymfeknuter med eller uten axillære, eller mammaria interna lymfeknutemetastaser
N3a	Klinisk påvisbare ipsilaterale infraclaviculære lymfeknutemetastaser og axillære lymfeknutemetastaser
N3b	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammaria interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N3c	Klinisk påvisbare ipsilaterale supraclaviculære lymfeknutemetastaser

Tabell 4.7

TNM-klassifikasjon histologisk lymfeknutestatus

Histologisk lymfeknutestatus (pN)	
pNX	N-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende informasjon
pN0	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, ikke utført immun-histokjemisk undersøkelse for påvisning av tumorcelleansamlinger ≤0.2 mm
pN0(i-)	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ immunhistokjemisk analyse
pN0(i+)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv immunhistokjemisk analyse, men ingen tumorcelleansamlinger >0.2 mm
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 ≤ 2.0 mm i største diameter
pN1	Metastase til 1–3 axillære lymfeknuter og/eller mikroskopisk påvisbar spredning til mammaria interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)

forts.

pN1a	Metastase til 1–3 axillære lymfeknuter
pN1b	Mikroskopisk påvisbar spredning til mammaria interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN1c	Metastase til 1–3 axillære lymfeknuter og mikroskopisk påvisbar spredning til mammaria interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN2	Metastase til: • 4–9 axillære lymfeknuter, eller klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammaria 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 mammaria interna lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastaser
pN3	Metastase til: • ≥10 axillære lymfeknuter, eller infraclaviculære lymfeknuter, eller • klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammaria interna lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller • 4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk påvisbar spredning til mammaria 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 mammaria interna lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller • metastase til ≥4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk påvisbar spredning til mammaria interna lymfeknute(r) (ikke klinisk påvisbar
pN3c	Metastase til ipsilaterale supraclaviculære lymfeknute(r)

Tabell 4.8

TNM-klassifikasjon fjernspredning

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

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 utføres i form av vaktpostlymfeknutebiopsi (sentinel node biopsi/ SNB), med eller uten påfølgende aksilledisseksjon eller direkte aksilledisseksjon (AD), definert som fjerning av aksillære lymfeknuter i nivå 1 og 2).

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
- Brystbevarende kirurgi (BCT) med eller uten onkoplastisk korreksjon (OBCS)
- Ablatio mammae (mastektomi) med eller uten primær rekonstruksjon
- Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB)
- Aksilledisseksjon (AD)

Ved operativ behandling av maligne forandringer i brystvevet skal det tas hensyn til så vel kirurgiske, onkologiske, samt kosmetiske forhold. Onkologiske prinsipper prioriteres over kosmetiske hensyn. Kosmetiske problemer i forbindelse med operasjon for brystkreft dreier seg i første omgang om hudoverskudd omkring arret etter mastektomi, deformering av brystet etter brystbevarende kirurgi samt skjemmende arr. Planlegging og utførelse av diagnostiske eller terapeutiske inngrep må derfor tilstrebe å unngå slike problemer.

Gjennom vurdering av den individuelle pasients brystkonfigurasjon som bryststørrelse, ptosegrad og komorbiditet må inngrepet planlegges ut fra grunnprinsipper og tekniske anbefalinger.

I tverrfaglig møte der kirurgi planlegges bør følgende tas med i betraktning:

1. Tumorlokalisasjon og størrelse
   Store eksisjoner er mulig i øvre laterale kvadrant uten behov for større korreksjoner. Risiko for asymmetri og deformitet av brystet øker ved selv mindre eksisjoner i de andre kvadrantene uten bruk av onkoplastiske teknikker. Prosent eksidert brystvolum er den viktigste faktoren av betydning for kosmetisk utseende (68;69).

2. Brystkjerteltetthet (densitet)
   Kjertel med økt tetthet krever i høyere grad mobilisering og lukning av kaviteten. Ved redusert tetthet skal en være forsiktig med mobilisering av vev grunnet risiko for fettvevsnekrose (70).

5.2.1 Diagnostisk biopsi

Indisert der hvor man ikke har preoperativ diagnose ved hjelp av FNAC, sylinderbiopsi eller vakumbiopsi. Se avsnitt 4.8.

Teknikk

Følger teknikk som ved BCT der en tilstreber at snittet ikke kommer i konflikt med et eventuelt senere ablatio-snitt eller OBCS. Snittføring periareolært gir ofte et godt kosmetisk resultat. Som ved brystbevarende operasjon, skal tumorkaviteten merkes med 2 klips i fascien under tumor samt i kraniell, kaudal, lateral og medial reseksjonskant, i alt 10 klips. MR kompatible klips skal benyttes.

Palpabel tumor: Bør om mulig gjøres ved at tumor fjernes fullstendig.

Merkebiopsi er aktuelt ved ikke-palpable malignitetssuspekte mikroforkalkninger eller ikke-palpabel malignitetssuspekt lesjon hvor man ikke har stilt klar diagnose ved vakumbiopsi, sylinderbiopsi eller FNAC. Merking gjøres preoperativt enten ultralyd- eller stereotaktisk veiledet. Preparatet må billedmessig verifiseres, kfr. utredningskapitlet.

5.2.2 Brystbevarende kirurgi

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 og ofte bedre enn ablatio fulgt av rekonstruksjon

Kontraindikasjoner / relative kontraindikasjoner mot brystbevarende kirurgi (71-80)

Absolutte:

- Tidligere strålebehandling mot bryst eller brystvegg
- Hos gravide der strålebehandling (etter eventuelt brystbevarende inngrep) ikke kan utsettes til etter avsluttet svangerskap
- Diffuse malignitetssuspekte mikroforkalkninger som omfatter flere segmenter av brystet. Utbredelsen bør verifiseres histologisk preoperativt.
- Ikke frie reseksjonsrender der videre rereseksjon ikke er mulig
- Der strålebehandling ikke lar seg gjennomføre (f.eks alvorlig hjerte-/lungesykdom eller thoraxmalformasjon)
- Lokalavansert situasjon (primærtumor (invasiv) i stadium T3 (størrelse > 5 cm eller T4 og eller N2/N3 status; disse skal til neoadjuvant behandling (se pkt. 5.6)

Relative:

- Aktiv bindevevssykdom som affiserer hud (f.eks. sklerodermi og lupus)
- Stor tumor i et lite bryst (se pkt. 5.2.2 (onkoplastisk kirurgi) og 5.4 (lokalavanserte svulster))
- Kjent mutasjon i BRCA 1 eller 2 (utgjør 3–5 % av all brystkreft). Disse pasientene har en økt risiko for å få et ipsilateralt recidiv og kontralateral brystkreft. Retrospektive studier har vist en overlevelsesgevinst ved å gjøre bilateral mastektomi hos pasienter med BRCA 1 og 2 mutasjon (81;82). Hos mange pasienter kan det være hensiktsmessig å gjøre et brystbevarende inngrep i første omgang og det endelige profylaktiske inngrepet etter evt. adjuvant kjemoterapi og før evt. strålebehandling.

Neoadjuvant behandling og brystbevarende inngrep

Der tumor er så stor i forhold til brystets størrelse at et brystbevarende inngrep med eller uten OBCS, ikke lar seg gjøre, evt. at tumor er beliggende i ugunstige lokalisasjoner av brystet, kan neoadjuvant behandling (kjemoterapi eller endokrin behandling) bidra til å legge forholdene til rette for et brystbevarende inngrep dersom det oppnås en tilstrekkelig reduksjon i tumorstørrelsen (83). Respons på neoadjuvant behandling er størst ved trippel negative og HER2 positive svulster (84).

Spesielle forhold for DCIS

Det oppfattes ikke 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 tillater dette (85-87).

Brystbevarende kirurgi hos unge

Det er i de senere år, med bedret systemisk behandling vist en sterk reduksjon i risiko for lokoregionale residiv både etter BCT og mastektomi. Dette gjelder også for unge kvinner, slik at ung alder ikke ansees som noen kontraindikasjon for BCT. Den økte risiko for lokale residiv man kan se hos unge uavhengig av operasjonsmetodikk, synes å skyldes andre faktorer (økt andel TNBC, større tumores) (80;88;89).

Makromasti

Stor bryststørrelse alene er nå svært sjelden årsak til at postoperativ strålebehandling ikke kan gis. Dersom det likevel anses vanskelig, bør det foretas en reduksjonsplastikk samtidig med det brystbevarende inngrepet med mindre det foreligger kontraindikasjoner. Der det gjøres et brystbevarende inngrep som medfører en stor volumasymmetri i forhold til motsatt bryst, bør et symmetriserende inngrep i forbindelse med primærinngrepet tilstrebes.

Konvensjonell brystbevarende operasjon (BCT)

Teknikk

Periareolære snitt er å foretrekke. Det er viktig å legge snittet slik at eventuelt senere ablatio 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 (90).

Reseksjonen skal være fullstendig og inngrepet må planlegges med tanke på å oppnå en tumorfri margin.

For å underlette strålebehandlingen settes det 2 klips i fascien under tumor samt i kraniell, kaudal, lateral og mediale reseksjonkant, i alt 10 klips. MR kompatible klips skal benyttes.

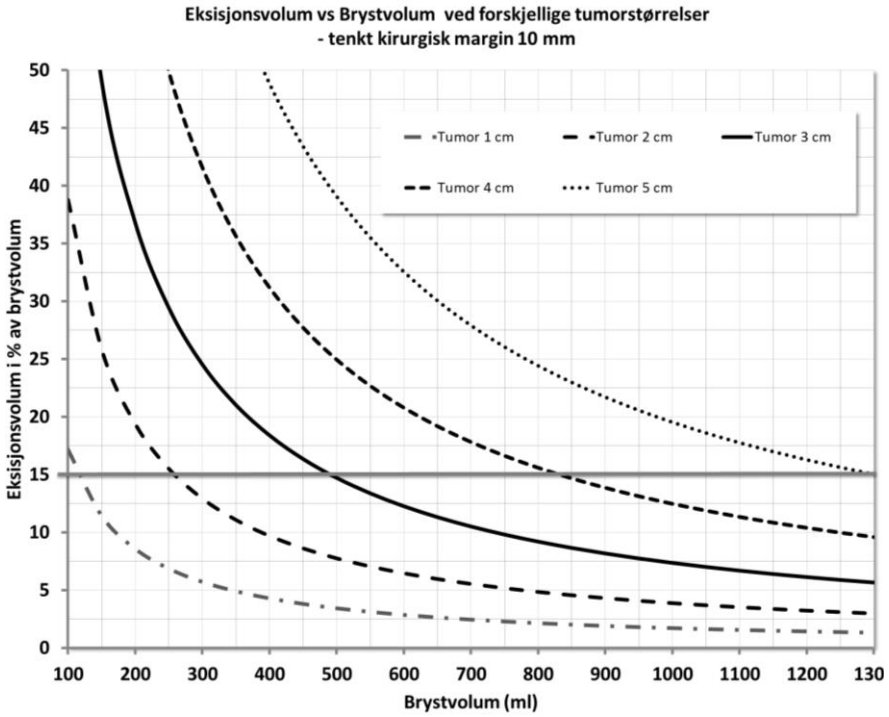
Onkoplastisk brystkirurgi (OBCS)

Onkoplastisk brystkirurgi (OBCS) innebærer bruk av plastikkirurgiske teknikker ved fjerning av tumor for å opprettholde brystets form og ofte også volum. I videste forstand gjelder det også primær rekonstruksjon med implantater, men det er vanlig å snevre inn begrepet OBCS til remodellering/rekonstruksjon av brystet i forbindelse med et brystbevarende inngrep.

Der hvor tumorstørrelse relatert til brystets størrelse, tumorlokalisasjon eller andre forhold taler for at det ikke kan oppnås et tilfredsstillende kosmetisk resultat ved et konvensjonelt

brystbevarende inngrep, bør onkoplastiske teknikker vurderes. I tillegg til mulighet for et bedre kosmetisk resultat, vil bruk av OBCS kunne redusere behov for reeksisjoner og øke andelen som kan få et brystbevarende inngrep uten at det blir flere postoperative komplikasjoner eller forsinket oppstart av adjuvant behandling (91). Onkoplastisk kirurgi kan utføres med samme onkologiske sikkerhet som konvensjonell BCT og ablatio (92;93). Studier som har sett på lokalt tilbakefall og brystkreftspesifikk overlevelse etter OBCS har dog begrensninger i form av kort observasjonstid og suboptimalt sammenligningsgrunnlag mht tumorkarakteristika og manglende informasjon om boostbestråling er gitt. OBCS kan pga vevs-rearrangering medføre vansker med sikker lokalisering av primær tumorseng som anbefales bestrålt med boost hos pasienter <40(50) år/og eller ved ufrie reseksjonsrender (se for øvrig kapittel 6). Vurdering av om BCT og evt. OBCS kan være aktuelt, bør gjøres i et MDT møte og vurderes klinisk av kirurg med kompetanse på OBCS.

På generelt grunnlag vil fjerning av mer enn ca. 15 % av brystkjertelvevet gi et dårlig kosmetisk resultat dersom ikke onkoplastiske teknikker benyttes. Er tumor lokalisert i nedre kvadranter eller i øvre mediale kvadrant, kan OBCS også være indisert ved eksisjon av et volum brystkjertelvev mindre enn 15 % (68). Se figur 5.1 for vurdering av tumorstørrelse mot brystvolum, såkalt «tumor to breast size ratio». Ulike prosedyrer er aktuelle ved ulike bryststørrelser.



Figur 5.1 *Skjematisk utregnet volum av kule (tumordiameter+margin) som prosent av brystvolum satt opp mot brystets målte volum ved forskjellige størrelser av tumor*

Pasienten må informeres godt om inngrepet og at det ved ufrie reseksjonskanter, kan bli nødvendig å gjøre en mastektomi dersom rereseksjon ikke er mulig. Pasienter som er aktuelle for boost-bestråling, må informeres om at inngrepet kan vanskeliggjøre/umuliggjøre slik strålebehandling. Videre må pasientene informeres om at det kan være nødvendig med et kontralateralt inngrep dersom man ønsker symmetri. Tidspunkt for et slikt inngrep må diskuteres med pasienten. Det kan være praktisk å gjøre det samtidig med primærkirurgien, men det kan også være grunn for å avvente et slikt symmetriserende inngrep til noen tid etter strålebehandlingen da denne kan påvirke brystets volum.

Det bør gjøres fotodokumentasjon til journal av overkroppen til alle pasienter som opereres med BCT og spesielt av pasienter som tilbys OBCS. Bilder tas av stående pasient i 5 projeksjoner (front, skrått og side bilateralt) med tumorområdet inntegnet på brystet før og et bilde etter inngrepet.

Med tanke på postoperativ strålebehandling er det spesielt viktig å huske klips i sårhulen (se pkt. 5.2.2). Dersom det benyttes klips for hemostase i brystet, må det beskrives i operasjonsbeskrivelsen slik at det ikke skaper unødvendige vansker ved innstilling av strålefelt. En detaljert beskrivelse av det kirurgiske inngrepet er viktig. Operasjonspreparatet må orienteres for histopatologisk undersøkelse og tusjmerking ved kirurg anbefales (90).

De vanligste teknikkene ved OBCS er:
1. Vid lokal excisjon med underminering og lukking
2. Terapeutisk mastopeksi (brystløft)
3. Terapeutisk reduksjonsplastikk
4. Erstatning av volumtap med lappeplastikk

Dersom tumor er liten, ligger et sted i brystet der volumtap tolereres godt og brystet er tilstrekkelig stort, vil teknikk 1 være en god og enkel løsning med eller uten flytting av areolakomplekset. Teknikk 2–4 krever at kirurg har spesiell onkoplastisk kompetanse og vanligvis gjøres dette som et samarbeid mellom bryst- og plastikkirurg. Teknikk 2–3 innebærer rearrangering av kjertelvevet for å lukke defekten etter tumoreksisjon enten med en lappe- eller en rotasjonsplastikk av kjertelvevet. Ved et brystløft fjernes kun tumorområdet og i varierende grad hud. Det gir en moderat til liten reduksjon av brystets volum, men endrer dets form. Ved en reduksjonsplastikk fjerner man en god del av brystes volum og gjør brystet mindre.

Teknikk 4, erstatning av volumtap, benyttes der tumor versus brystets størrelse gjør at det gjenværende brystet blir for lite eller at kjerteldefekten ikke kan lukkes med en intern plastikk. Man må da vurdere å tilføre nytt vev fra brystets omgivelse. Lapper basert på blodtilførsel fra intercostalarterienes perforatorer både medialt (MICAP), anteriørt (AICAP) og lateralt (LICAP) i forhold til brystkassen kan tilføre brystet volum. I tillegg kan det lages større eller mindre lapper basert på den laterale thoracale arterien og den thoracodorsale arterien (latissimus dorsi, LD, TDAP) fra mer lateralt eller dorsalt på brystkassen (94-96).

Radiologiske undersøkelser etter OBCS

Til tross for til dels store remodelleringer av brystkjertelvevet i forbindelse med OBCS, er det ikke vist å medføre noen flere uklare mammografifunn med behov for biopsi 6 måneder, 2 og 5 år postoperativt (97).

Boost-bestråling etter OBCS

Indikasjon for strålebehandling med boost er den samme som ved BCT. Bruk av boost ved stråleterapi er vist å redusere lokale tilbakefall etter BCT og i særlig grad hos pasienter <40 (50) år, men har ikke vist overlevelsesgevinst (98). OBCS kan vanskeliggjøre boost- bestråling pga usikker lokalisering av primær tumorseng. Remodellering av brystet kan gjøre det umulig å gjenfinne opprinnelig tumorområde dersom sårhulen ikke merkes med klips som er plassert like etter tumorreseksjonen og før den onkoplastiske rekonstruksjonen (99;100). Klips gir bedre definering av området som bør bestråles med boost. Det forutsettes også en grundig operasjonsbeskrivelse og et nært samarbeid mellom kirurg og onkolog. På denne måten sikres at adekvat område får tiltenkt boost og at vev utenfor målområdet spares for unødvendig strålebelastning da dette kan medføre et dårligere kosmetisk resultat med mer fibrose (101).

Figur 5.2 *Flytskjema for brystkirurgiske alternativ ved brystkreft og/eller DCIS*

Reseksjonskanter ved BCT (102;103)

- Ved **BCT for invasivt carsinom** skal det være frie reseksjonskanter både når det gjelder invasivt carsinom og DCIS (ink not on tumor). Det er ikke nødvendig med reseksjons-marginer til / avstand mellom tumor og reseksjonsflate (*uavhengig av om DCIS er i kontinuum med invasivt carcinom eller isolert fokus*).

  Det samme gjelder for BCT etter neoadjuvant behandling.

  Dersom det er tvil om reseksjonskantene er frie/ evt påvist ikke frie kanter, må det gjøres reoperasjon i form av re-reseksjon eller mastektomi. Dersom det blir behov for flere re-reseksjoner, bør man overveie mastektomi, fordi det er holdepunkter for sammenheng mellom gjentatte reseksjoner og lokalt residiv i brystet (104).

- **Ved BCT for kun DCIS «pure DCIS»** skal det fortsatt være ≥2 mm reseksjonsmarginer (avstand mellom tumorvev og reseksjonskant) (kfr pkt. 4.10.4 og 5.10) (105). Årsak til dette er at disse pasientene ikke mottar adjuvant endokrin behandling eller cellegiftbehandling og at de i noen tilfeller (DCIS grad 1 ≤10mm) ikke mottar postoperativ strålebehandling.

5.2.3 Ablatio/mastektomi

Indikasjon

- Når brystbevarende kirurgi ikke er indisert ut fra ovennevnte kriterier
- Når pasienten ikke ønsker brystbevarende behandling, inkludert strålebehandling
- Når strålebehandling ikke lar seg gjennomføre.
- Ved lokalt tilbakefall/ny tumor etter tidligere brystbevarende kirurgi med postoperativ stråleterapi. (Det finnes dog ingen randomiserte studier på hvilken kirurgisk behandling som er best ved lokale tilbakefall.)
- Ved inflammatorisk cancer eller annen T4 cancer etter neoadjuvant behandling
- Genmutasjonsbærere (BRCA1 og evt. BRCA2): Profylaktisk bilateral mastektomi med eller uten primær rekonstruksjon.

Typer mastektomi

1. Enkel mastektomi med eller uten aksilleinngrep
2. Hudbesparende mastektomi med fjerning av areolamamillekomplekset (SSM)
3. Hudbesparende mastektomi med bevaring av areolamamillekomplekset (NSM)

Teknikk

Enkel mastektomi

Kirurgisk snittføring bør forut for operasjonen tegnes opp på pasientene (spesielt de adipøse) i oppreist stilling. Dette fordi brystkjertelen i liggende stilling glir lateralt og oppad og det blir vanskelig å bedømme hvorledes arret vil fremtre i stående eller sittende stilling. Dette er sannsynligvis den hyppigste årsak til at det oppstår hudoverskudd i relasjon til arret lateralt og medialt. Hele brystkjertelen inkludert processus axillaris må fjernes komplett ned til pectoralisfascien. Eventuelt tidligere sårhuler må omfattes av inngrepet. Generelt sett bør den nederste incisjonen legges så langt caudalt som mulig og helst i inframammærfolden. Aksilleinngrep kan vanligvis gjøres gjennom samme snitt.

Oftest brukes båtformet snitt, og det bør legges slik at det etter lukking blir horisontalt og ikke på skrå inn i aksillen. Det tilstrebes velsirkulerte lapper med lik tykkelse uten at en etterlater kjertelvev. Lappene kan være fra mm til cm tykke. Det er ikke vist noen sikker korrelasjon mellom mastektomiplanets tykkelse, BMI, alder eller bryststørrelse (106). Det vil i de fleste tilfeller være restkjertelvev og en bør være spesielt oppmerksom på ikke å etterlate vev i ytterkantene av brystet (107). Preparatet orienteres i enighet med patolog. Snittføringen må modifiseres dersom tumor er beliggende slik at det blir nødvendig. 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 på grunn av infeksjonsfare.

NB: Hel bakre reseksjonsflate er avgjørende for patologens vurdering. Ved muskelnær tumor litt av pectoralismuskulatur eksideres for å sikre radikalitet.

Hudbesparende mastektomi

Ved primær rekonstruksjon gjenvinnes brystets volum og form med et implantat (protese-rekonstruksjon) alternativt kroppens eget vev (autolog rekonstruksjon). Anbefaling om primær rekonstruksjon bør være tatt i et tverrfaglig møte med onkologisk kompetanse. Teknikken er en sikker metode uten kjent økt risiko for lokalt tilbakefall, selv om observasjonstiden i de fleste studier er kort og det ikke finnes i randomiserte prospektive studier der en sammenligner primær rekonstruksjon med sekundær rekonstruksjon eller ingen rekonstruksjon. Valget mellom primær eller sekundær rekonstruksjon bestemmes av ulike pasient- og sykdomsmessige forhold, se pkt. 5.14.

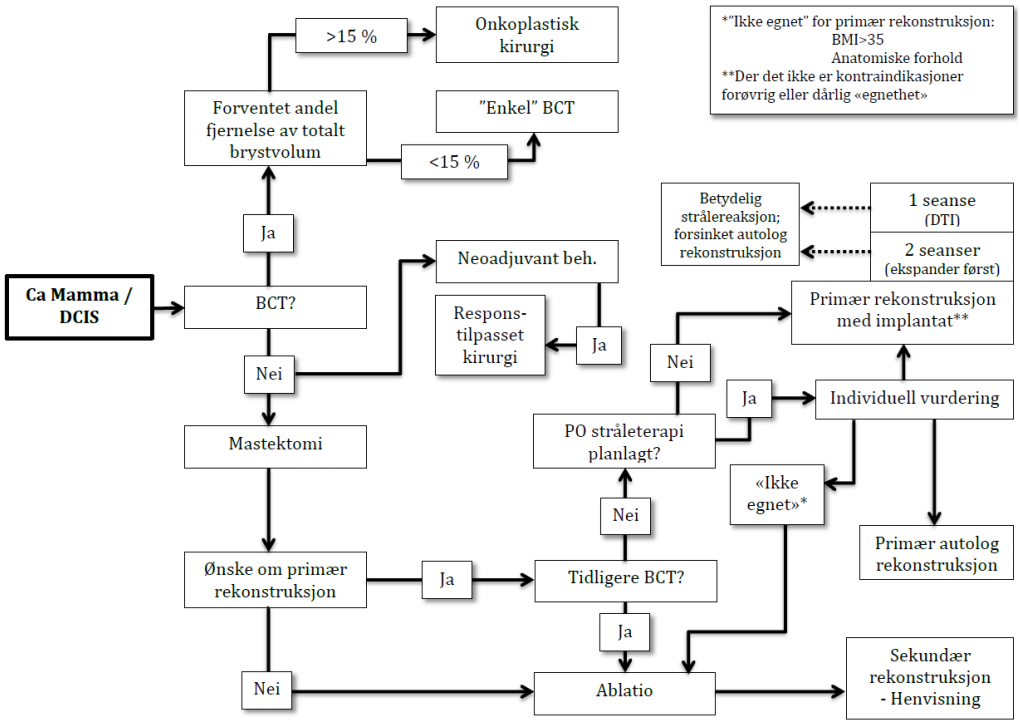
Slettet: 5.13

Ved planlagt primær rekonstruksjon gjøres mastektomien som et hudbesparende inngrep. Areola kan bevares etter individuelle vurderinger basert på tumors avstand til areola, DCIS utbredelse og tumorstørrelse (108). Det anbefales å ta separate biopsier retroareolært som merkes spesielt for patologisk undersøkelse. Peroperativt frysesnitt anbefales ikke. Snittføring tilpasses lokalisasjon av tumorområdet samt brystets form og størrelse. Det tilstrebes velsirkulerte lapper med lik tykkelse uten at en etterlater kjertelvev. Lappene kan være fra mm til cm tykke (se pkt. 5.2.3).

En studie har vist at risiko for lokalt recidiv etter mastektomi ved utbredt DCIS er større dersom det er gjort hudbesparende inngrep kontra konvensjonell mastektomi (109). Risikoen

synes størst hos unge pasienter og dersom det er knappe marginer ventralt. Det anbefales derfor at man hos disse tilstreber 2 mm margin ventralt.

5.2.4 Flytskjema for brystkirurgiske alternativ ved brystkreft og/eller DCIS



Figur 5.2 *Flytskjema for brystkirurgiske alternativ ved brystkreft og/eller DCIS*

5.2.5 Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) (evidensnivå A)

Indikasjoner

- Ved invasivt karsinom i stadium T1 og T2 uten påvist klinisk palpable lymfeknutemetastaser.
- Etter neoadjuvant systemisk behandling ved initialt cT2 eller cT3 tumorstørrelse og cN0 eller cN1 lymfeknutestatus hvor nodal status etter behandling er ycN0 (vurdert palpatorisk og eventuelt med ultralyd)
- Ved DCIS van Nuys grad 3 histologisk *der det skal gjøres ablatio*. 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 carsinom, kan SNB gjøres i etterkant.

Teknikk

Det anbefales 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). Blåfarge (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 er sjelden nødvendig. Dersom man likevel skulle ønske en visualisering av hvor (aksille eller parasternalt, ipsi- eller kontalateralt) og om det er opptak av radioaktivitet, kan dette 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 frysesnittsundersøkelse. Frysesnittundersøkelse av vaktpost-lymfeknuten anses ikke nødvendig med unntak av vaktpostlymfeknuter fjernet hos neoadju-vant behandlede pasienter. Vaktpostlymfeknuter skal ha aktivitet over 5 ganger, helst > 10 ganger bakgrunnsaktivitet (110-116).

Aksilledisseksjon etter SNB ved primær kirurgi

Det er ikke indikasjon for AD ved negativ SNB eller ≤2 mm metastasefokus uavhengig av om det gjøres ablatio eller BCT.

For SN positiv med metastasefokus > 2 mm kan AD utelates dersom alle følgende kriterier er oppfylt (91–93):

- T1/T2 tumor
- Palpatorisk negativ aksille
- 1 eller 2 positive SN
- Ingen perinodal vekst eller perinodal vekst ≤2 mm
- Planlagt systemisk adjuvant behandling
- Planlagt ekstern stråleterapi mot lokoregionalt område
- 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.

Aksillekirurgi etter neoadjuvant systemisk behandling

Pasienter med T4 tumores er ikke kandidater for SNB og anbefales aksilledisseksjon (AD).

Ved cN2/3 før neoadjuvant behandling skal det gjøres AD uten SNB, uavhengig av tumorrespons.

Studier viser at pasienter som har T2 eller T3 svulster og cN0 eller cN1 status i aksillen før oppstart av preoperativ systemisk behandling kan gjennomføre SN diagnostikk etter preoperativ kjemoterapi med tilfredsstillende deteksjonsrate og falsk negativ rate (117-119). Dersom det påvises klinisk negativ aksille etter preoperativ behandling (ycN0) anbefales derfor SN diagnostikk, dersom forholdene for øvrig ligger til rette for dette. Ved SN negativitet er det ikke nødvendig å gjennomføre AD.

Når det gjøres SN diagnostikk ved ycN0 status etter terapi der aksillestatus var cN1 før terapi, må man fjerne minst tre lymfeknuter som inkluderer minst 1–2 blå eller radioaktive lymfeknuter hvor de/den resterende er palpabel/papable lymfeknute(r).

Det gjøres AD dersom sentinel node (SN) prosedyre mislykkes. Ved SN positivitet (> 0.2 mm) er det indikasjon for aksilledisseksjon. Uavhengig av N status og axilleinngrep vil lokoregional strålebehandling gjennomføres i tråd med gjeldende anbefaling for T3/4 tumores. Dette sikrer at aksillen blir behandlet adekvat, selv om det skulle foreligge falsk SN negativitet (112).

Utdypende kommentar spesielt knyttet til pasienter med cT2 tumores: Stadig flere pasienter i denne gruppen får neoadjuvant behandling (spesielt i studier). Dersom de etter neoadjuvant behandling har positiv SN (>0,2 mm) skal det gjennomføres AD, selv om det ved cT2 tumores uten neoadjuvant behandling ikke det er nødvendig i henhold til Z0011 studien. Årsaken er at responsen på den neoadjuvante behandlingen hos disse pasientene ikke oppfattes som god nok (fortsatt tilstedeværende mikrometastaser). Vanligvis skal disse pasientene heller ikke ha strålebehandling mot regionale lymfeknuter, i motsetning til pasienter med cT3/4 tumores.

Dersom frysesnitt av SN 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 nødvendig (120), men ved enkelte sentra gjøres det immunhistokjemi på frysesnitt, spesielt med tanke på metastaser fra lobulært carsinom.

Andre forhold

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, der 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 lymfeknuter parasternalt påvirker residivfrekvensen.

5.2.6 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. Det vil si opp til vena axillaris, medialt ved mediale kant av m. pectoralis minor, bakre begrensning nervus thoracodorsalis/musculus latissimus dorsi. Nervus thoracodorsalis og nervus thoracicus longus må identifiseres og respekteres. Costobrachiale nerver bør identifiseresom 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 diatermibruk nær nervene.

Aksillepreparatet bør inneholde 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) (121).

5.3 Store T2 tumores med cN0-1 aksillestatus hvor det utføres preoperativ systemisk behandling

Preoperativ systemisk behandling kan benyttes som downstaging for å bedre mulighetene for brystbevarende kirurgi og redusere risiko for AD. Spesielt ved HER2 positiv eller trippelnegativ brystkreft ser man god effekt av målrettet primær systemisk terapi. Merking av tumor med markør sentralt i tumorområdet bør gjøres før oppstart av eller tidlig i den neoadjuvante behandlingen. MR bør gjøres før oppstart neoadjuvant behandling og mot slutten av neoadjuvant behandling for å vurdere respons på tumorstørrelse og mulighet for å gjøre brystbevarende inngrep.

SN diagnostikk i forbindelse med det brystkirurgiske inngrep (etter preoperativ systemisk behandling) aksepteres alene som adekvat kirurgi i axille (AD kan utelates) dersom SN er negativ. Se ellers retningslinjer ovenfor (under pkt. 5.2.5).

Slettet: 5.2.4

Det anbefales å gjøres frysesnitt peroperativt for neoadjuvant behandlede pasienter for å redusere risiko for et ekstra inngrep.

Ved positiv SN (>0.2 mm) gjøres AD. Strålebehandling er indisert dersom pasienten er operert brystbevarende, ved makroskopiske lymfeknutemetastaser (>2 mm) påvist ved AD etter preoperativ behandling og/eller ved frie tumorøyer i axillært fettvev. Ved makroskopiske lymfeknutemetastaser (>2 mm) og/eller ved frie tumorøyer i axillært fettvev gis postoperativ strålebehandling mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknuter. Bestråling av dissekert axille (axillenivå 1/2=CTVn_L1/L2) inkluderes dersom <10 lymfeknuter er fjernet ved axilledisseksjon, ved ekstranodal vekst >2 mm og/eller ved frie tumorøyer i axillært fettvev.

Se pkt. 7.2 for ytterligere opplysninger om retningslinjer for neoadjuvant behandling av T2 tumores.

5.4 Lokalavansert brystkreft

Definert som:

- T3: primærtumor > 5 cm i størrelse, etter en totalvurdering av palpatoriske mål, ultralyd, mammografi og eventuelt MR.
- T4: Tumor uavhengig av størrelse, men med affeksjon av hud eller brystvegg som angitt i TNM-klassifikasjonen (se pkt. 4.13), eller inflammatorisk cancer
- N2-3: sammenvokste lymfeknutemetastaser, spredning til infraclaviculære/supraclaviculære lymfeknuter, eller spredning til parasternale lymfeknuter med samtidig metastaser til aksille.

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).

Kirurgisk behandling etter preoperativ systemisk behandling av lokalavansert brystkreft vil i mange tilfeller inkludere mastectomi, men effekten av den preoperative behandling vil kunne påvirke type brystkirurgisk inngrep.

I tråd med internasjonale anbefalinger er det enighet om at brystbevarende kirurgi kan gjennomføres ved lokalavanserte tumores på følgende grunnlag:

- cT3 tumor klassifikasjon.
- Gjennomført MR før oppstart og mot slutten av neoadjuvant behandling.
- MR og kirurgisk vurdering konkluderer med at BCT kan gjennomføres (i tråd med vanlige vurderingskriterier). Det må være så god respons etter preoperativ behandling at man må forvente å få frie reseksjonsrender.
- Mikroforkalkninger som gjenstår på rtg mammografi etter behandling bør være med i resektatet (122).
- ved cT4 tumores med kun lokalisert hudaffeksjon hvor det har vært meget god effekt av neoadjuvant behandling. Dette forutsetter at hudforandringen er gått tilbake i løpet av behandlingen. Man bør fjerne tidligere involvert hud. Disse pasienter bør diskuteres grundig tverrfaglig.

Merking av tumor bør gjøres før oppstart eller tidlig i den neoadjuvante behandling. Det bør gjøres grundig kirurgisk forberedelse til BCT inngrepet, eventuelt med vurdering av onkoplastisk kirurgi for å sikre at tumorområdet fjernes med god margin.

For aksillekirurgi etter neoadjuvant behandling ved lokalavansert brystkreft, se retningslinjer ovenfor (under pkt. 5.2.6). Dersom det er grunnlag for å gjøre SN diagnostikk og SN er negativ, er det ikke nødvendig å gjøre AD.

Slettet: 5.2.5

Ved positiv SN (>0.2 mm) er det indikasjon for AD. Pasientene vil uansett få strålebehandling mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner på grunn av lokalavansert stadium. Bestråling av dissekert aksille (CTVn_L1/L2) inkluderes dersom <10 lymfeknuter er fjernet ved AD, ved ekstranodal vekst >2 mm og/eller frie tumorøyer i aksillært fettvev, eller hvis det kliniske bildet før oppstart av neoadjuvant behandling vurderes å gi grunnlag for dette.

Se pkt. 7.2.1 for ytterligere opplysninger om retningslinjer for neoadjuvant behandling av lokalavansert brystkreft.

5.5 Oversikt over anbefalinger for lokal behandling ved brystkreft

Oversikt NBCGs retningslinjer for lokal behandling hvor det er utført kirurgi primært. *Gjelder fra 18.11.15*

Kirurgi	SN status (I)	SN status (II)	Grunnlag for axilledisseksjon	Stråleterapi
BCT + SN	SN negativ		Ingen axilledisseksjon	Bryst 2.67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25 Boost ved alder <50 (40 år): 2 Gy x 8
	SN positiv (>0.2 mm)	Mikrometastaser (>0.2–≤2 mm)	Ingen axilledisseksjon	Bryst 2.67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25 Boost ved alder <50 (40 år): 2 Gy x 8
		Metastaser (>2 mm) i ≤2 lymfeknuter	+/– axilledisseksjon Dersom alle følgende kriterier er til stede kan AD utelates: • T1/T2 tumor • palpatorisk negativ axille • 1 eller 2 pos SN • ingen perinodal vekst eller perinodal vekst ≤2mm • planlagt systemisk adjuvant behandling • ekstern strålebehandling planlagt • ikke preoperativ kjemoterapi	Bryst + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller bryst 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24 Boost ved alder <50 (40 år): 2 Gy x 8
		Metastaser (>2 mm) i >2 lymfeknuter	Axilledisseksjon	Bryst + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller bryst 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter2 Gy x 23–24 Boost ved alder <50 (40 år): 2 Gy x 8
Ablatio + SN	SN negativ		Ingen axilledisseksjon	Ingen
	SN positiv (>0.2 mm)	Mikrometastaser (>0.2–≤2 mm)	Ingen axilledisseksjon	Ingen hvis ikke indikasjon for strålebehandling av brystvegg som følge av ikke frie reseksjonsrender (i så fall 2.67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25).
		Metastaser (>2 mm) i ≤2 lymfeknuter	+/– axilledisseksjon • Dersom alle følgende kriterier er til stede kan AD utelates: • T1/T2 tumor, • palpatorisk negativ axille, • 1 eller 2 pos SN, • ingen perinodal vekst eller perinodal vekst ≤2mm, • planlagt systemisk adjuvant behandling, • ekstern strålebehandling planlagt, • ikke preoperativ kjemoterapi	Brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller brystvegg 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24
		Metastaser (>2 mm) i >2 lymfeknuter	Axilledisseksjon	Brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller brystvegg 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24

Oversikt NBCGs retningslinjer for lokal behandling i sammenheng med preoperativ systemisk behandling (15.12.18)

Stadium før preoperativ behandling	Forberedelse hvis BCT er aktuelt	Kirurgi (I)	SN status*	Kirurgi (II)	Axillestatus (II)	Stråleterapi
cT2 cN0	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/subcutan mastectomi + SN diagnostikk[#]	SN negativ	Ingen axilledisseksjon		Hvis BCT: mot bryst 2.67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25 Hvis ablatio: Ingen
			SN positiv (>0.2–≤2 mm)	Axilledisseksjon	Ingen metastaser (>2mm) i axille-preparatet	
					Metastaser (>2mm) i axillepreparatet	Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
			SN positiv (>2 mm)	Axilledisseksjon		
cT2 cN1	Markør i tumor MR mammae	Dersom ycN0 etter preoperativ behandling: BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + SN diagnostikk	SN negativ	Aksilledisseksjon kan utelates dersom det ved SN diagnostikken er brukt både fargestoff og radioaktivt stoff og det fjernes enten 1. minst 3 SN eller 2. 1–2 SN med 1–2 palpable og unormale lymfeknuter uten blåfarge/radioaktivitet vurdert peroperativt og minimum 3 lymfeknuter fjernet totalt. Hvis ikke, bør aksilledisseksjon utføres.		Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
			SN positiv (>0.2–≤2 mm)	Axilledisseksjon		
			SN positiv (>2 mm)	Axilledisseksjon		
		Dersom ycN1 etter pre-operativ behandling: BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + axilledisseksjon				

Stadium før preoperativ behandling	Forberedelse hvis BCT er aktuelt	Kirurgi (I)	SN status*	Kirurgi (II)	Axillestatus (II)	Stråleterapi
cT2 cN2-3	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + axilledisseksjon				Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
cT3 cN0	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + SN diagnostikk[#]	SN negativ	Ingen axilledisseksjon		Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
			SN positiv (>0.2 mm)	Axilledisseksjon		
cT3 cN1	Markør i tumor MR mammae	Dersom ycN0 etter preoperativ behandling: BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + SN diagnostikk	SN negativ	Aksilledisseksjon kan utelates dersom det ved SN diagnostikken er brukt både fargestoff og radioaktivt stoff og det fjernes enten 1. minst 3 SN eller 2. 1–2 SN med 1–2 palpable og unormale lymfeknuter uten blåfarge/radioaktivitet vurdert peroperativt og minimum 3 lymfeknuter fjernet totalt. Hvis ikke bør aksilledisseksjon utføres.		Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
			SN positiv (>0.2–≤2 mm)	Axilledisseksjon		
			SN positiv (>2 mm)	Axilledisseksjon		
		Dersom ycN1 etter preoperativ behandling: BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + axilledisseksjon				

Stadium før preoperativ behandling	Forberedelse hvis BCT er aktuelt	Kirurgi (I)	SN status*	Kirurgi (II)	Axillestatus (II)	Stråleterapi
cT3 cN2-3	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + axilledisseksjon				Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
cT4 cN0-3	Ablatio anbefales for de fleste. Hvis BCT kan være aktuelt (cT4b med kun lokalisert hudaffeksjon): Markør i tumor MR mammae	Ablatio + axilledisseksjon Ved cT4b tumores med kun lokalisert hudaffeksjon hvor det har vært meget god effekt av neoadjuvant behandling: BCT + axilledisseksjon. Tidligere involvert hud må fjernes.[!]				Brystvegg (eller bryst) + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller brystvegg 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23–24

* SN diagnostikk bør inkludere frysesnittsundersøkelse.
# Dersom utgangspunktet før terapi var cN0, er det tilstrekkelig å fjerne minst 1 SN.
! Disse pasienter bør diskuteres grundig tverrfaglig.

5.6 Aksillemetastase(r) fra brystkreft uten påvist primærtumor i bryst

Brystet bør behandles som del av den lokoregionale behandling (strålebehandling, eventuelt kirurgi i tillegg) (123).

5.7 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 økt kreftspesifikk dødelighet hos de som har fått gjort brystbevarende kirurgi i forhold til ablatio ved DCIS (124). 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. Rereseksjon eller ablatio 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 epimysium. 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 aldri ved DCIS, og aksilledisseksjon skal derfor ikke utføres (113;115). Dersom pasienten opereres med ablatio bør det gjøres SN diagnostikk (kfr pkt. 5.2.5) ved DCIS grad 3. Om en ikke finner SN, skal en avstå fra AD 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 carsinom (125).

Slettet: 5.2.4

5.8 Kirurgisk behandling av LCIS

Slik som beskrevet under pkt. 4.8, 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.

5.9 Behandling av papillomer

Papillære lesjoner i bryst kan fremstå i ulike former, alt fra benigne intraductale papillomer til in situ eller invasive papillære carcinom. De aller fleste pasienter med papillære lesjoner diagnostiseres på bakgrunn av sekresjon fra brystvorten. Det er umulig å si noe om en papillær lesjon er benign eller malign basert på pasientkarakteristika, klinikk eller radiologiske funn. Papillære lesjoner viser ofte stor heterogenitet i selve lesjonen. Grovnålsbiopsier kan overse områder med atypisk duktal hyperplasi (ADH) eller malignitet. En papillær lesjon med atypi har en 5 års risiko for å utvikle invasiv eller in situ cancer på 13 % mot 4,6 % der det ikke er noen atypi (noe varierende tall i littteraturen). I tilfelle der det er et papillom uten atypi, men med ADH et annet sted enn papillomet, er det økt risiko for senere malignitet. Anbefalingen er derfor å fjerne alle papillære lesjoner som er diagnostisert ved grovnålsbiopsi.

Multiple papillomer er en egen undergruppe av proliferative brystsykdommer. De utgjør 0,6 % av alle benigne brystsykdommer. Multiple papillomer har en signifikant økt risiko for brystkreft selv om det ikke påvises atypi på grovnålsbiopsi. Brystkreftrisikoen er 3–7 ganger større enn alders-matchede kvinner i befolkningen for øvrig. Risikoen anses å ligge på nivå mellom det å ha en proliferativ sykdom i brystet og atypisk hyperplasi. Det anbefales i litteraturen at disse pasientene følges godt opp uten mer spesifikk angivelse av det.

Anbefaling vedrørende kontroll etter påvisning av multiple papillomer: årlig mammografi til 50 års alder. Kvinnene bør deretter oppfordres til å møte i det offentlige screeningprogrammet fra 50–70 år. Det er ikke indisert med videre kontroller etter fylte 70 år. Det er ikke behov for kliniske kontroller.

5.10 Oversikt over behandlings- og kontrollforslag ved premaligne tilstander

Lesjon	Kirurgi	Reseksjons-kant	Stråle-behandling	Mammografi ktr	Klinisk kontroll[(1)]
Epitelproliferasjon (lobulær eller ductal) uten atypi	Ingen, kun sylinderbiopsi (evt vakumbiopsi)	Ikke aktuelt	Nei	Nei	Nei
Atypisk duktal epitelproliferasjon (ADH)	Diagnostisk åpen biopsi	Fri eller affisert	Nei	Årlig[(2)(3)]	Nei
Atypisk lobulær epitelproliferasjon (ALH)	Ingen, kun sylinderbiopsi (evt vakumbiopsi)	Ikke aktuelt	Nei	Årlig[(2)(3)]	Nei
Papillomer	Vid eksisjon	Fri eller affisert	Nei	Ved multiple: Årlig[(2)(3)]	Nei
LCIS	Ingen, kun sylinderbiopsi (evt vakumbiopsi)	Ikke aktuelt	Nei	Årlig[(2)(3)]	Nei
Pleomorf LCIS el. florid LCIS med comedonekrose	Vid eksisjon	Fri[(4)]	[(5)]	Årlig[(3)]	Årlig[(3)]
DCIS, unifocal, grad 1, ≤10 mm	Vid eksisjon	Fri[(4)]	Nei	Årlig[(3)]	Årlig[(3)]
DCIS, grad 1 (>10mm) eller grad 2–3 hvor området kan fjernes i en reseksjon	Vid eksisjon	Fri[(4)]	Ja, etter vid eksisjon	Årlig[(3)]	Årlig[(3)]
DCIS, multisentrisk	Ablatio SNB[(6)]	Fri	Nei	Årlig[(3)]	Årlig[(3)]

(1) Klinisk kontroll kan foregå på sykehus (lege eller spesialsykepleier) eller hos fastlege

(2) Årlig kontroll til 50 år, deretter anbefales videre kontroller i den offentlige mammografiscreeningen med mammografi annethvert år.

(3) Ingen indikasjon for kontroll etter 70 år, hvis de har vært kontrollert i minimum 10 år etter påvisning av premalign tilstand. Hos pasienter med førstegradsslektning med brystkreft anbefales årlig mammografi til 60 år, deretter kan det kontrolleres videre i mammografiscreeningen med mammografi annethvert år.

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

(5) Denne type lesjon er ikke hyppig forekommende og det mangler dokumentasjon i studier for betydningen av strålebehandling (126). Det oppfattes ikke å være generelt grunnlag for å strålebehandle.

(6) Hvis SNB ikke kan gjennomføres, anbefales det å avstå fra AD

5.11 Brystkreft hos eldre

Brystkreft hos eldre bør i prinsipp behandles på samme måte som ovenfor, men man må ta hensyn til andre sykdommer/ begrensede leveutsikter. SNB kan ha lavere deteksjonsrate hos eldre, men metoden synes sikker og anbefales også hos eldre. I noen tilfeller kan strålebehandling etter brystbevarende operasjon utelates, dette vurderes på individuelt grunnlag i samråd med onkolog.

5.12 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.

5.13 Risikoreduserende mastektomi

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 % (127-134). Alternativet er årlig oppfølging med mammografi og MR-mammografi. Norske studier viser imidlertid noe redusert overlevelse av brystkreft hos kvinner med *BRCA1* mutasjon (135-137).

Kvinner med påvist *BRCA2* mutasjon eller kvinner fra familier med betydelig opphopning av brystkreft uten kjent mutasjon bør også opplyses om at risiko-reduserende 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 (138). Hos de fleste vil det være naturlig å få inngrepet utført ved cirka 35 års alder. Det anbefales at mammografi/MR gjøres innen 6 måneder før inngrepet finner sted.

Ved profyaktisk mastektomi uten tidligere påvist brystkreft er det ikke behov for kliniske eller radiologiske kontroller.

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 (subcutan mastectomi) med primær rekonstruksjon, eventuelt bilateralt.
Det utføres vanligvis hudbevarende mastectomi, og inngrepet kan gjøres enten ved at papille/areoalakomplekset spares eller det kan fjernes.

5.14 Rekonstruktiv kirurgi

Målet med en brystrekonstruksjon er at kvinnen får et bryst med form og volum mest mulig tilsvarende det hun hadde før hun ble operert for brystkreft. I praksis vil målet være å gjenskape et naturlig utseende bryst i BH, og det er viktig å informere pasienten om dette. For noen pasienter kan det å avstå fra rekonstruksjon, være det det beste alternativet. Pasientene

må da få god informasjon om ulike typer eksterne proteser, spesial-BH, badetøy osv. Hos andre pasienter kan det være en god løsning og bare gjøre en reduksjon av gjenværende bryst slik at de kan bruke en mindre ekstern protese. Rekonstruksjon av bryst må ikke gå på bekostning av selve brystkreftbehandlingen. Rekonstruksjonsmetoden man velger skal gi minimal sannsynlighet for komplikasjoner som kan utsette oppstart av adjuvant behandling eller strålebehandling. Pasientens komorbiditet og habitus kan også utelukke både primær og sekundær rekonstruksjon.

Pasienter som har fått rekonstruert bryst, primært eller sekundært, har økt livskvalitet og er mer tilfredse sammenlignet med de som kun har fått gjort mastektomi, selv om disse funnene ikke er entydige (139). Studier på livskvalitet i forbindelse med rekonstruksjon kan være vanskelige å gjennomføre fordi både primær og sekundær rekonstruksjon samt brystbevarende operasjon og mastektomi er tidsmessige og kvalitetsmessige ulike behandlinger.

5.14.1 Rekonstruksjonsmetoder

Målsetningen med brystrekonstruksjon er å oppnå en best mulig rekonstruksjon med minst mulig kirurgisk og onkologisk 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/skal det gjennomført/gjennomføres strålebehandling som gjør enkelte rekonstruksjonsteknikker mindre velegnet?
2. Hvilken helsetilstand har pasienten?
   - Har pasienten tilleggssykdom som gjør at avanserte rekonstruksjoner er mer risikofylte?
   - Hvilken motivasjon og forventninger har pasienten til rekonstruksjonen?
3. Kan neoadjuvant behandling gi mulighet for å gjøre et mindre omfattende kirurgisk inngrep (BCT), såkalt responstilpasset kirurgi?

I forhold til disse faktorene må kirurgen vurdere hvilken rekonstruksjonsmetode som er mest velegnet for pasienten.

5.14.2 Hvilke kvinner bør få tilbud om et rekonstruktivt inngrep?

Indikasjoner for primær rekonstruksjon med protese/onkoplastisk inngrep:

- Planlagt mastektomi eller forventet fjerning av mer enn 15–20 % av brystets volum ved brystbevarende inngrep
  - Kontraindikasjoner: røyking, stor narkoserisiko, BMI>35. Ved primær rekonstruksjon: inflammatorisk brystkreft, lokalavansert brystkreft med hudinnvekst.
  - Relative kontraindikasjoner: Diabetes, urealistiske forventninger, BMI>30 (ikke ved onkoplastisk kirurgi). Alder anses ikke som en kontraindikasjon i seg selv.

Indikasjon for sekundær rekonstruksjon med implantat/protese, se pkt. 5.14.4.

Slettet: 5.13.4

Indikasjoner for sekundær rekonstruksjon med autologt vev (f.eks. DIEP):

- 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).

5.14.3 Primær rekonstruksjon etter mastektomi

Ved primær rekonstruksjon fylles den tomme hudlommen som gjenstår etter fjerning av kjertelvevet, med en protese, pasientens eget vev eller en kombinasjon av disse i samme operasjon. Det er generelt gode kosmetiske resultater ved primær rekonstruksjon med implantat (140).

Hos alle pasienter med brystkreft/DCIS der MDT møte finner indikasjon for ablatio, skal primær rekonstruksjon vurderes. Det kan også være at indikasjonen først blir klar ved anamneseopptak og klinisk undersøkelse av pasienten. Det er en fordel om plastikkirurg er til stede ved MDT møter. Primær rekonstruksjon med protese skal tilbys alle kvinner hvor mastektomi planlegges og hvor kontraindikasjoner ikke foreligger (se over) (141;142). 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 (143). Det er imidlertid viktig å informere aktuelle pasienter om at det finnes lite data med hensyn på onkologiske langtids-resultater hos pasienter som er strålebehandlet etter primær rekonstruksjon med protese. Nylig publiserte 10-års data fra nesten 400 kvinner behandlet med hudbesparende mastektomi og primær rekonstruksjon med ekspanderprotese før strålebehandling viste hhv 99 % og 92 % 5 års lokoregionale kontroll og total overlevelse (144).

Pasienten må få en samtale med brystkreftkirurg og plastikkirurg i fellesskap. I en slik konsultasjon skal bl.a. egnethet for mastektomi med protese eller eget vev vurderes.

Strålebehandling av proteser gir økt forekomst av senkomplikasjoner som kapselkontrakturer, mens strålebehandling av autologt vev øker risiko for fettnekrose og fibrose (145). I en stor prospektiv, men ikke randomisert studie med to års oppfølgning av 622 pasienter med og 1625 pasienter uten postoperativ strålebehandling, var det flere komplikasjoner og en lavere pasientrapportert livskvalitet hos pasienter operert med protese i forhold til de som var operert med autolog rekonstruksjon (146). Nær 40 % hadde komplikasjoner etter protese med strålebehandling, 26 % etter autolog rekonstruksjon med strålebehandling, 22 % ved protese uten strålebehandling og 28 % ved autolog rekonstruksjon uten strålebehandling. Onkologiske behandlingsresultater ble ikke rapportert i studien. En annen stor prospektiv studie har vist at de fleste pasientene hadde et godt til utmerket kosmetisk resultat og hadde bevart rekonstruksjonen 12 år etter proteseoperasjon med påfølgende strålebehandling (147).

Hos pasienter der vi vet at strålebehandling postoperativt vil være aktuelt etter primær rekonstruksjon med protese er det en økt risiko for kapselkontraktur og behov for å fjerne/erstatte protesen. Dette er likevel ikke kontraindikasjon for primær rekonstruksjon med protese, men pasienten må informeres nøye om risikoen for komplikasjoner. Kapselkontraktur gir et dårlig kosmetisk resultat og i noen tilfelle må protesen fjernes. En svensk studie med median oppfølgning på 43 måneder viste at kapselkontrakturer og tap av protese forekom hos ca. 25 %, men majoriteten av pasientene var fornøyd med inngrepet (148). Primær rekonstruksjon med eget vev kan vurderes der det er planlagt postoperativ strålebehandling, se pkt. 5.14.3.

Slettet: 5.13.3

Amerikanske retningslinjer anbefaler at pasienter som ønsker primær proteseoperasjon og som skal ha postoperativ strålebehandling, først får en ekspanderprotese som så skiftes til en permanent protese senere (149-151). Dette kan gjøres før eller etter strålebehandlingen, men anbefales etter strålebehandling på grunn av mulighet for komplikasjoner relatert til protese-skiftoperasjonen. En eventuell konvertering til rekonstruksjon med eget vev kan evt. gjennomføres dersom pasienten er egnet, ønsker det eller ved komplikasjoner til planlagt protese-

rekonstruksjon. For øvrig gis ingen spesifikk anbefaling om protese eller autolog rekonstruksjon, men det er viktig at alle muligheter inkludert kort- og langtidskomplikasjoner diskuteres nøye med pasienten preoperativt.

Ved residiv etter tidligere BCT med strålebehandling, eller tidligere strålebehandling av annen årsak mot brystet, er komplikasjonsraten knyttet til primær rekonstruksjon med implantat høy og anbefales ikke (150). Der det er behov for store proteser (>600 ml) og/eller pasienten er overvektig (BMI >35), vil også komplikasjonsraten være høy.

Primær rekonstruksjon med protese

Et implantat/protese er enten en tom silikonlomme med innebygget ventil (ekspander) eller en silkonlomme ferdig fylt med silikon-gelé (permanent protese). Disse finnes i forskjellige størrelser. Ekspander brukes der man må utvide tomrommet etter at kjertelen er fjernet og plasseres under eller over brystmuskel for å få plass til ønsket størrelse av permanent protese. Dersom protesen legges utenpå pectoralismuskelen, må man være klar over vanskelighetene med å monitorere thoraxveggen under protesen m.t.p. recidiv. Dette gjør at man bør utvise forsiktighet med å legge prepectorale proteser ved dorsale tumores og man bør vurdere å fjerne protese prepectoralt dersom det påvises tumor-on-ink mot fascie på operasjonshistologi.

Rekonstruksjon i 1 seanse: Når areolamamillekomplekset (AMK) eller areola bevares og brystet ikke er for stort, vil man forsøke å plassere en permanent protese. Grensen for å benytte permanent protese går vanligvis omkring 400–450 cc implantatvolum. Man bruker ofte et nett/membran av kunstig eller biologisk opphav (dermis, perikard, etc.) for å stabilisere leiet av protesen over eller under muskel.

Rekonstruksjon i 2 seanser: Ved underskudd eller overskudd av hud etter fjernelse av brystkjertelen er det vanlig å bruke en ekspanderprotese ved primæroperasjonen. Ekspanderen legges under eller over muskel. Denne byttes til permanent protese etter avsluttet adjuvant behandling som skal gis) der man samtidig kan gjøre korreksjoner av det primære resultatet. Det er vanlig å velge dette alternativet der vi vet at pasienten skal ha adjuvant strålebehandling.

Primær rekonstruksjon med eget vev

Dette innebærer at hele brystkjertelvolumet erstattes med eget vev samtidig med kreftoperasjonen (primær autolog rekonstruksjon). Autologt vev vil som hovedregel tåle strålebehandling bedre, kjennes mer naturlig og øke sannsynlighet for en livsvarig rekonstruksjon sammenlignet med et implantat. Øket fasthet etter stråling er ikke uvanlig. Vanligvis brukes en fri lapp fra mage (DIEP) til denne typen rekonstruksjon, men man kan også bruke latissimus dorsi, LICAP eller fri lapp fra sete eller lår. Det har ikke vært vanlig å tilby denne behandlingen som et reelt alternativ i Norge av flere grunner. Fremfor alt er dette et spørsmål om kapasitet og logistikk, lang operasjonstid og i tillegg er ikke alle pasienter egnet. For utvalgte og motiverte pasienter, kan primær rekonstruksjon med eget vev være et godt alternativ til proteserekonstruksjon.

Faren for komplikasjoner med påfølgende utsettelse av adjuvant behandling kan være noe større ved autolog rekonstruksjon, og er uansett noe man må vurdere ved enhver primær rekonstruksjon (152).

Primære kandidater for denne typen rekonstruksjon vil være pasienter med ung alder, der det er indikasjon for postoperativ strålebehandling samt genmutasjonsbærere med behov for risiko-reduserende kirurgi på kontralateral side og som innehar har et egnet donorsted for eget vev.

Operasjoner med frie lapper gjøres bare på plastikkirurgiske avdelinger med mikrokirurgisk kompetanse.

Forsinket primær rekonstruksjon med eget vev
Dersom man på grunn av strålereaksjon eller annen komplikasjon (infeksjon, hudnekrose e.l.) må fjerne ekspander eller protese kan man hos mange unngå et flatt bryst ved å planlegge en autolog rekonstruksjon samtidig med fjernelse av implantatet. Dette er kirurgisk behandling som gjøres på plastikkirurgisk avdeling. Dersom slik behandling ikke er mulig, henstilles pasienten til fjernelse av implantat og senere sekundær rekonstruksjon.

5.14.4 Sekundær rekonstruksjon etter mastektomi

Sekundær/forsinket rekonstruksjon kan være aktuelt dersom vi av ulike grunner ikke kan tilby primær rekonstruksjon. Det er viktig at pasientene opplyses om dette. Det kan også være at pasienten ønsker å vente med rekonstruksjon til selve kreftbehandlingen er avsluttet. Sekundær rekonstruksjon utføres tidligst 12 måneder etter avsluttet adjuvant kjemoterapi og/eller strålebehandling. Pasienten bør være fysisk og psykisk restituert etter brystkreft-behandlingen før hun igjen opereres. Hudkvaliteten vil bedres med lengre tid fra avsluttet strålebehandling. Hos pasienter som bare har fått fjernet brystet og ikke hatt behov for adjuvant behandling, kan sekundær rekonstruksjon gjennomføres kort tid etter brystkreftoperasjonen.

Ofte ser man i litteraturen at sekundær rekonstruksjon skårer bedre enn primær på pasient-tilfredshet (145). Det er viktig å merke seg at det ved slike undersøkelser er to forskjellige grupper pasienter som sammenlignes – den ene gruppen har aldri levet uten «to bryst», mens den andre har hatt >2 år uten bryst før rekonstruksjon. Pasienter som ønsker sekundær rekonstruksjon henvises nærmeste plastikkirurgiske avdeling.

Pasienter som ikke er strålebehandlet tidligere vurderes primært for rekonstruksjon i to seanser med ekspander og påfølgende silikonprotese.

Dersom pasienten har vært strålebehandlet vil hun tilbys autolog rekonstruksjon dersom hun ellers er egnet for slik behandling.

Noen ganger kan man kombinere autologt vev med protese, eller man kan gjøre lipofilling av strålebehandlet område før man gjør rekonstruksjon i to seanser med ekspander/protese.

Individuelle vurderinger og tilpasninger gjøres under konsultasjonen med plastikkirurg ved avdeling med mikrokirurgisk kompetanse.

Rekonstruksjon av defekter etter tidligere BCT

Etter standard BCT med påfølgende strålebehandling kan det tilkomme skjemmende defekter og volumtap. Generelt anbefales forsiktighet med hensyn til underminering og disseksjon av vevslapper i tidligere strålebehandlet vev. Volumdefekter bør i all hovedsak rettes opp ved hjelp av lokale lapper eller distanselapper. Man kan også i mange tilfeller komme til et godt resultat med perkutan løsning av arr med skarp kanyle og samtidig fett-transplantasjon (lipo-

filling, se pkt. 5.14.8). Det anbefales å vente med fett-transplantasjon til det har gått 2 år fra primærkirurgien.

Slettet: 5.13.8

Problemstillinger av denne type henvises til en plastikkirurgisk avdeling.

Rekonstruksjon i forbindelse med risikoreduserende brystkirurgi

Bærere av BRCA 1/2 og andre gener som gir øket risiko for brystkreft tilbys subcutan mastektomi og rekonstruksjon. Som hovedregel tilbys kvinnen rekonstruksjon i én eller to seanser med protese. Lokale forhold på brystet avgjør om én og to seanser er mulig. I utvalgte tilfeller (ung alder, spesielle anatomiske forhold m.m.) kan man vurdere autolog rekonstruksjon også hos genbærere. Operasjonen gjøres i samarbeid mellom brystkreft- og plastikkirurg.

5.14.5 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 oppfølgning og spørsmål for pasientene i forbindelse med rekonstruksjonen da forløpet kan være langt.

5.14.6 Implantater og utvikling av lymfom (BIA-ALCL)

Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) er en sjelden undergruppe av non-Hodgkin lymfom som er CD30 positiv og ALK negativ. Tilstanden forekommer sjelden, ca. 0.1–0.3 per 100.000 kvinner med brystimplantat. Årsaken er ukjent, men biofilmdannelse rundt implantet kan være en mulig årsak. Dersom diagnosen stilles tidlig og implantat med omgivende kapsel fjernes kirurgisk, er prognosen svært god. Tilstanden presenterer seg som seromdannelse omkring kapselen etter minst 1 år, men gjerne mange år, etter implantatoperasjonen. Ved mistanke skal det gjøres en ultralydveiledet aspirasjonscytologi og immunhistokjemi mot CD30, evt. ALK (153). Væsken sendes inn på vanlig måte til patologi/cytologi lab til morfologisk vurdering og immunhistokjemi (på celleblokk).

5.14.7 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.

Omlag 10–15 % av pasienter som har brystprotese vil få kapseldannelse i varierende grad. Ved strålebehandling øker risiko for dette og andre komplikasjoner betraktelig (154). Proteseskift kan bli nødvendig i noen av disse tilfellene. Proteseruptur forekommer sjelden. Pasientene må også informeres om manglende følelse i bryst etter rekonstruksjon, uansett metode.

5.14.8 Lipofilling

Mulige indikasjoner:

- Korreksjon av defekter etter brystbevarende kirurgi

- Bedring av bløtdelsdekning etter implantatbasert brystrekonstruksjon
- Augmentasjon av volum etter autolog brystrekonstruksjon
- Stimulering av neovaskularisering i kronisk ischemisk strålebehandlet vev
- Korreksjon av kontur eller volumproblemer etter terapeutisk brystplastikker – reduksjonplastikker/mastopexi
- Total brystrekonstruksjon
- Kroniske smerter i brystvegg etter strålebehandling

Ved vurdering av lipofilling hos en brystkreftoperert pasient skal vedkommende informeres muntlig og skriftlig om at det så langt ikke er vist økt risiko for lokalt residiv etter autolog fettransplantasjon, men at datagrunnlaget er usikkert (152).

Aktuelle pasienter skal være informert om at utredning med trippeldiagnostikk kan bli nødvendig som et resultat av prosedyren.

Full anamnese og klinisk undersøkelse skal være gjort før lipofilling. Mammografi hos pasienter operert med brystbevarende kirurgi skal være gjort innen 6 mnd før prosedyren. Det skal ikke være kliniske eller radiologiske tegn til lokoregionalt tilbakefall. Klinisk undersøkelse er tilstrekkelig hos mastectomerte. Ved suspekte funn skal utredning med trippeldiagnostikk gjøres før lipofilling. Ved usikkerhet omkring kliniske funn eller trippeldiagnostiske undersøkelser bør pasienten diskuteres i MDT.

Hos pasienter operert med brystbevarende kirurgi anbefales kontroll mammografi 1 år etter prosedyren. Det må angis i røntgenrekvisisjon at lipofilling er gjort og hvor fettet er deponert. Ansvarlig for lipofilling,- i de fleste tilfeller plastikkirurg, er ansvarlig for at pasienten henvises til denne undersøkelsen. Det er viktig at kopi av epikrise med informasjon om prosedyren går til ansvarlige onkologiske/brystkirurgiske enhet.

Det skal det gå minst 24 måneder fra avsluttet primærbehandling (stråleterapi og/eller kjemoterapi) til lipofilling. Dette for ikke å kamuflere tidlige residiv hos pasienter med spesielt aggressiv sykdom.

Prosedyren skal registreres i norsk brystkreft register (NBCR) av utøvende kirurg.

Pasienter der lipofilling frarådes

- **Data vedrørende lipofilling hos DCIS-opererte trekker i retning av økt risiko for tilbakefall** (100;101). Ved spesielle behov for lipofilling kan disse pasientene diskuteres i multidisiplinært team men på generelt grunnlag frarådes lipofilling hos denne pasientgruppen.
- Lipofilling frarådes ved inadekvate reseksjonsmarginer eller der den adjuvante behandlingen har vært inkomplett.
- Pasienter med særlig høy risiko for lokoregionalt residiv som inflammatorisk brystkreft og sarcom.

5.14.9 Hva kreves av kompetanse for å utføre rekonstruktiv brystkirurgi?

Rekonstruktiv brystkirurgi 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. Det er viktig at sykehuset har et velfungerende og godt kvalifisert multidisiplinært team som kan håndtere rekonstruktive brystinngrep, evt. sender pasienten til et sykehus som har slikt tilbud.

5.14.10 Oppfølging/kontroller

Alle rekonstruksjoner som gjøres på brystkreftopererte skal registreres i Norsk Bryst Cancer Register (NBCR).

Pasienter operert med rekonstruksjon med eget vev eller protese etter mastektomi, har ikke behov for radiologiske kontroller av det nye brystet. Pasienter operert med BCT og onko-plastiske inngrep følger vanlig kontrollopplegg etter BCT. 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;155-161).

For å oppnå minimal risiko for lokale residiv, skal infiltrerende tumor være fjernet med frie reseksjonskanter («ink not on tumor») før strålebehandling. For DCIS anbefales minimum 2 mm (avrundet til hele mm) avstand mellom DCIS og reseksjonskant. Hvis ikke disse kriterier tilfredsstilles, anbefales rereseksjon før strålebehandling 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 (BCT).
- Ved stor primærtumor (T > 50 mm)/lokalavansert stadium.
- Etter ikke radikalt kirurgisk inngrep.
- Ved N+ sykdom.

Aktuelle målområder for postoperativ strålebehandling:

- Bryst etter brystbevarende kirurgi.
- Brystvegg.
- Regionale lymfeknuter.

«Timing» av strålebehandling:

- Der det ikke er indikasjon for kjemoterapi bør strålebehandingen starte innen 6–8 uker etter avsluttet kirurgi.
- Ved indikasjon for kjemoterapi bør strålebehandling starte innen 3–4 uker etter at kjemoterapi er avsluttet.
- Ved lokalavansert brystkreft hvor det gis preoperativ kjemoterapi bør pasienten starte strålebehandling innen 6 uker etter det kirurgiske inngrepet.
- Oppstart og gjennomføring av strålebehandling påvirkes ikke av om trastuzumab benyttes.

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

Forutsetninger for anbefalingene:

- Adekvat fjernelse av primærtumor (se over).
- Gjennomført aksillekirurgisk inngrep (sentinel node eller adekvat aksilledisseksjon nivå I+II).

Anbefaling knyttet til fraksjonsdose/totaldose

Hypofraksjonert behandling 2.67 Gy x 15 er sidestilt med konvensjonelt fraksjonert strålebehandling 2 Gy x 25 for følgende grupper:

- Pasienter med infiltrerende brystkreft etter BCT med pT1-2pN0 status (**evidensnivå A**).
- Pasienter med infiltrerende brystkreft hvor det er indikasjon for strålebehandling av regionale lymfeknuter (uavhengig av om det er gjennomført BCT eller masctectomi).
- Der det er behov for strålebehandling av kun brystvegg etter mastectomi.
- Etter BCT ved DCIS med grunnlag for stråleterapi.
- Etter neoadjuvant behandling pga stor primærtumor (T3)/lokalavansert sykdom.

Bakgrunn for anbefalingene

Etter brystbevarende kirurgi reduserer strålebehandling av brystet lokal residivfrekvens med cirka 70 % (relativ risikoreduksjon, svarende til absolutt risikoreduksjon på om lag 20 %). EBCTCG overview analysen fra 2005 viste at reduksjon av lokal residivfrekvens med ≥10 % (absolutt), førte til en klar reduksjon i mortalitet etter 15 år (4.8 %) (74). 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 (156), **evidensnivå A**. Effekten på overlevelse vil avhenge av hvor stor risikoen for lokalt 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 (162). Boostbestrålingen har så langt ikke vist overlevelsesgevinster.

Ved strålebehandling av bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner, viser EBCTCG overview analysen fra 2005 en bedret totaloverlevelse etter strålebehandling på om lag 4–6 % (**evidensnivå A**). Analysen inkluderer også flere eldre studier med høy stråledose mot hjertet. Den brystkreftspesifikke overlevelse bedres i større grad enn totaloverlevelse etter strålebehandling (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) (157-160). EBCTCG overview analysen fra 2014 bekrefter bedring i overlevelse ved lokoregional strålebehandling av mastectomerte lymfeknute positive pasienter, inkludert pasienter med pN1 lymfeknutestadium (163). Etter innføring av sentinel node teknikk, som innbefatter mer detaljert undersøkelse av lymfeknuten(e), påvises klart flere pasienter med mikrometastaser til axille. Det finnes ikke dokumentasjon for at strålebehandling gir overlevelsesgevinst i denne pasient gruppen, som jo i de fleste tilfeller tidligere ble klassifisert som pN0 (74;164). Basert på EBCTCG overview analysene og også en ny amerikansk studie (HR 0.76 for DFS; ikke signifikant for OS) (165), mener NBCG at det er grunnlag for å strålebehandle regionale lymfeknuteområder 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).

Følgende regionale lymfeknutestasjoner vurderes for lokoregional strålebehandling:

- **Aksillære lymfeknuter**: Etter adekvat aksilledisseksjon (fjernelse av 10 eller flere lymfeknuter fra nivå I og II) er strålebehandling av den dissekerte aksillen ikke nødvendig, da denne er kirurgisk adekvat behandlet. Kun bestråling av den ikke-dissekerte delen av aksillen (nivå III/infraclavikulærregion) anses da nødvendig. Dersom det er fjernet <10 axillære lymfeknuter anbefales det i de fleste tilfeller å inkludere alle aksillenivåer (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. Det anses likevel riktig å bestråle hele aksillen der det foreligger makroskopisk perinodal vekst (>2mm) eller tumorøyer i fettvevet og 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**: vanligste område for regionale residiv og anses derfor som nødvendig å bestråle.
- **Parasternale lymfeknuter (mammaria interna lymfeknuter**): Det har vært usikkerhet knyttet til nytten av å inkludere ipsilaterale parasternale lymfeknuter i strålefeltet ved indikasjon for lokoregional strålebehandling, også fordi det fører tilstørre strålebelastning mot lunge og hjertenært område. To nyere studier har vist nytte av slik strålebehandling, men behandlingen har da vært sammenlignet med å utelate bestråling av alle regionale lymfeknutestasjoner (165;166). To andre studier har skilt ut effekt av parasternal bestråling fra de øvrige regionale lymfeknutestasjoner, og viser overlevelsesgevist ved strålebehandling av dette området (167;168). Det er også enkelte mindre studier som antyder nytte ved mer lokalavansert stadium. Indikasjon for strålebehandling av parasternale lymfeknuter på generelt grunnlag er ikke godt nok avklart. Det er et meget lavt antall residiver i dette området. I ASCO/ASTRO guidelines fra 2016 er det nå åpnet for strålebehandling av de parasternale lymfeknutene (169). Lymfedrenasje til mammaria interna gebetet er hyppigere fra mediale/sentrale enn fra laterale deler av brystet (170). Basert på ovenstående anses grunnlag for parasternal bestråling å være til stede for pasienter med medial/sentral tumor og spredning til aksille og med høyere residivrisiko (stor tumor/ omfattende aksillær lymfeknutemetastasering/ugunstig tumorbiologi).
- **Interpectorale lymfeknuter**. I følge en stor studie som har kartlagt lymfedrenasje fra brystkreftsvulster, er det meget lav drenasje til interpectorale lymfeknuter (170). Samtidig er det svært begrenset dokumentasjon på effekt av strålebehandling av denne regionen i forhold til effekt på tilbakefall. Det oppfattes å være grunnlag for å inkludere interpectorale lymfeknuter når det er indikasjon for å bestråle alle axille-nivåer, da dette ikke bidrar til større strålefelt. Der det ikke er indikasjon for å strålebehandle dissekert aksille bør heller ikke de interpectorale lymfeknuter i området foran den dissekerte del av aksille bestråles. Dette ville ført til utvidelse av strålefeltet i forhold til tidligere anbefalinger, noe som ikke anbefales.

Hypofraksjonert strålebehandling

Det foreligger nå flere publikasjoner med lang observasjonstid, der hypofraksjonert strålebehandling ved invasiv brystkreft er sammenliknet med konvensjonell fraksjonering 2 Gy x 25, de største med 2.67 Gy x 15–16 (171-173). De fleste pasientene i disse studiene hadde gjennomført brystbevarende kirurgi (I Start-B studien var cirka 8 % av pasientene

mastektomert). Det er også utført en metaanalyse av Start-A og Start-B studiene, som danner grunnlag for dagens kunnskap (173). 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 %), er denne pasientgruppen også inkludert. 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 (173). I tillegg viser resultater fra en studie med 2706 pasienter at det i løpet av 15 år ikke var forskjell i hospitalisering pga primær eller bidragende cardiovaskulær årsak mellom dem som var behandlet med konvensjonell eller hypofraksjonert bestråling, (174). Etter 11.7 års median observasjonstid fant Stokes et al. heller ingen forskjell i cerebro/cardiovasculær mortalitet mellom fraksjonsdoser ≤2Gy og >2Gy (175). Selv om det er ønskelig med enda lenger observasjonstid, viste Darby et al. at høyeste risiko (excess rate ratio) for cardiovaskulær sykdom forårsaket av strålebehandling synes å være i de første 10 år (176). En nyere studie viste også at moderne hypofraksjonering reduserer fraksjons-korrigert dose til hjertet sammenlignet med konvensjonell fraksjonering (177).

I START studiene (A+B) fikk 11 % av de 4451 inkluderte pasientene strålebehandling mot regionale lymfeknuter. 12 % av alle pasientene var mastectomert (173). Omregnet i 2 Gy fraksjoner gir 2.67 Gy x 15 en tilsvarende dose til lymfeknuteområdene som ved konvensjonell fraksjonert strålebehandling (2 Gy x 23/24). Hypofraksjonert behandling har vært standard behandling for pasienter med N+ sykdom i Storbritannia og Canada i flere år. På St Gallen konsensus konferansen i mars 2015 åpnet et lite flertall for hypofraksjonert strålebehandling ved N+.

Når det gjelder DCIS viser en metaanalyse av cirka 2500 pasienter inkludert i observasjonsstudier at hypofraksjonert behandling og konvensjonell fraksjonering gir samme lokale residivrisiko, selv om randomiserte studier savnes som dokumentasjonen ved DCIS (178). Basert på dagens kunnskap oppfattes det ikke at DCIS og infiltrerende carcinom vil reagere forskjellig på de fraksjoneringsregimer som nevnes her. Det forventes heller ikke at det på mange år vil komme ytterligere studieresultater som vil belyse residivfri overlevelse av hypofraksjonering i forhold til konvensjonell fraksjonering.

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. For unge kvinner under 40 år fører boostbestråling til betydelig risikoreduksjon for lokale residiv. For kvinner mellom 40 og 50 år er effekt av boost til stede, men mindre uttalt enn for gruppen under 40 år og man vil overlate til det enkelte senter å definere sitt behandlingsopplegg. I de tilfeller der det er tumorceller i reseksjonskanten og ikke mer å hente kirugisk, 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, eller bestråling av bryst og regionale lymfeknuter til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner), eventuelt med boost mot tumorsengen (se over). Hvis det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter fra aksillen, anbefales ikke bestråling av dissekert aksille (CTVn_L1/L2*). Hvis det er makroskopisk ekstranodal infiltrasjon (> 2mm) eller tumorøyer i fettvevet inkluderes aksillen selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter.

* dissekert aksille inkluderer vanligvis den caudale og laterale del av CTVn_L2.

Det anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:
- Ved påvist metastase til axille og samtidig medialt eller sentralt lokalisert tumor med høy residivrisiko (for eksempel stor tumor, utbredte axillære lymfeknutemetastaser eller ugunstige tumorbiologiske karakteristika)
- Positiv sentinel node i mammaria interna området.

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

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

6.1.2 Etter mastektomi

Ingen lymfeknutemetastaser eller lymfeknutemetastaser ≤2 mm
Det er indikasjon for strålebehandling av brystvegg

- ved ikke sikkert frie reseksjonsrender etter gjennomført komplett kirurgisk inngrep.

Bestråling av brystvegg til 50 Gy (2 Gy fraksjoner) eller til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner).

Med lymfeknutemetastaser (>2 mm tumorfokus)
Bestråling av brystvegg til 50 Gy og regionale lymfeknuter til 46–48 Gy (2 Gy fraksjoner) eller bestråling av brystvegg og regionale lymfeknuter til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner). Hvis det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter fra aksillen, anbefales ikke bestråling av dissekert aksille (CTVn_L1/L2*). Hvis det er makroskopisk ekstranodal infiltrasjon (> 2mm) eller tumorøyer i fettvevet inkluderes aksillen selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter.

* dissekert aksille inkluderer vanligvis den caudale og laterale del av CTVn_L2.

Det anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:
- Ved påvist metastase til axille og samtidig medialt eller sentralt lokalisert tumor med høy residivrisiko (for eksempel stor tumor, utbredte axillære lymfeknutemetastaser eller ugunstige tumorbiologiske karakteristika)
- Positiv sentinel node i mammaria interna området.

Ved høy alder gjøres individuell vurdering, med spesielt fokus på komorbiditet, biologisk alder og 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/lokalavansert sykdom skal vurderes for neoadjuvant behandling ved regionalt onkologisk senter.

Strålebehandling etter neoadjuvant behandling vurderes med utgangspunkt i både «det kliniske bildet» før oppstart av neoadjuvant behandling og det histopatologiske svar ved avsluttende operasjon. Selv ved patologisk komplett remisjon etter preoperativ behandling, rapporteres det nytte av å gi lokoregional strålebehandling (179-181).

Følgende retningslinjer gjelder:

Bestråling av bryst/brystvegg til 50 Gy og regionale lymfeknuter til 46–48 Gy (2 Gy fraksjoner) eller bestråling av brystvegg og regionale lymfeknuter til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner) (også ved N0). Dersom det gjøres brystbevarende kirurgi etter neoadjuvant behandling av T3 tumores, gis i tillegg boost (16 Gy, 2 Gy fraksjoner) mot tumorsengen hos pasienter < 40(50) år. Dersom det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter, anbefales ikke bestråling av dissekert aksille (CTVn_L1/L2*) – heller ikke der axillære lymfeknutemetastaser er påvist. Men vurderingen kan påvirkes av «det kliniske bildet» før oppstart av neoadjuvant behandling (for eksempel omfattende lymfeknutemetastaser).

* dissekert aksille inkluderer vanligvis den caudale og laterale del av CTVn_L2.

Hele axillen (CTVn_L1-L3) inkluderes hvis det er fjernet færre enn 10 lymfeknuter, ved makroskopisk ekstranodal infiltrasjon (>2mm) og/eller tumorøyer i fettvevet (selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter), eller hvis «det kliniske bildet» før oppstart av neoadjuvant behandling vurderes å gi grunnlag for dette (for eksempel ved omfattende lymfeknutemetastaser).

Det anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:

- Ved påvist metastase til axille og samtidig medialt eller sentralt lokalisert tumor med høy residivrisiko (for eksempel stor tumor, utbredte axillære lymfeknutemetastaser eller ugunstige tumorbiologiske karakteristika)
- Positiv sentinel node i mammaria interna området.

En del pasienter med T3 tumores blir av og til operert primært (ikke erkjent før operasjonen). I så fall gjelder de samme retningslinjer som over vedrørende postoperativ strålebehandling.

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 boostbestråling mot den del av brystveggen hvor tumorvev oppfattes å være lokalisert (ut i fra tilgjengelige informasjon fra klinisk undersøkelse, operasjonsbeskrivelse og billeddiagnostikk). Fraksjoneres 2 Gy x 5–8 (10–16 Gy), etter individuell vurdering i forhold til risiko/nytteverdi. Boostbestrålingen gis etter gjennomført bestråling mot hele brystveggen. Dette forutsetter at ytterligere kirurgi ikke er mulig.

6.1.5 Samtidig kjemoterapi?

Strålebehandlingen skal av toksisitetshensyn ikke gis samtidig med adjuvant kjemoterapi.

6.1.6 Strålebehandling og brystproteser

Hos pasienter som har proteser (eller vevsekspander) gjelder de samme anbefalinger som hos andre pasienter. Det er ikke nødvendig å fjerne protese eller vevsekspander før strålebehandling. Pasienter med protese bør informeres om økt risiko for komplikasjoner, som kan føre til at protesen senere må skiftes ut.

6.1.7 Strålebehandling og VAP (veneport)

Hvis det er foreligger unilateral 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.

6.1.8 Strålebehandling og pacemaker

Moderne pacemakere er meget stråleføIsomme. Forholdsregler og oppfølgning 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.

6.1.9 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. Strålebehandling etter mastectomi for DCIS er ikke indisert dersom det ikke er «DCIS on ink». Ved større områder med knappe marginer (<0.1 mm) gjøres individuell vurdering av om strålebehandling er nødvendig.

Behandlingsopplegg: Bestråling av bryst (evt brystvegg) til 50 Gy (2 Gy fraksjoner) eller 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner). Ingen boost.

En randomisert studie som inkluderte 1010 pasienter, viste at stråleterapi halverer risiko for residiv etter brystbevarende operasjon for DCIS (182). Forekomsten av recidiv etter 10 år var 26 % hos dem som ikke fikk stråleterapi, sammenlignet med 15 % hos dem som fikk stråle-terapi. Risiko-reduksjonen er uavhengig av subklassifikasjonen av DCIS, men den absolutte risiko for residiv er forskjellig. Denne studien bekrefter funn i tidligere randomiserte studier som har vist tilsvarende reduksjon i residivhyppighet, – selv om de absolutte residivfrekvenser er lavere i disse studiene (183). 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 residivfrekvens en ser ved små grad 1 DCIS lesjoner, synes det forsvarlig å utelate postoperativ strålebehandling til disse.

6.3 Partiell brystbestråling

Risiko for lokalt tilbakefall etter brystbevarende kirurgi og postoperativ stråleterapi med moderne teknikker er i dag svært lav og avhengig av pasientens alder og prognostiske faktorer. Spronk et al fant i en nylig publisert oversiktsartikkel at årlig insidensrate for ipsilateralt residiv var 0.6 % pr år og for kontralateral brystkreft 0.5 % (184). I den danske HYPO-studien med deltakelse fra to norske sentre fant man 1.4 % lokale residiver etter 5 års oppfølging og ingen forskjell mellom moderat hypofraksjonert behandling 40 Gy/15 fraksjoner og konvensjonell behandling 50 Gy/25fraksjoner (185). Risiko for ipsilateralt residiv etter brystbevarende kirurgi med moderne teknikker er altså svært lav og på nivå med risiko for kontralateralt residiv. I tillegg vil de fleste lokale residiv opptre i nærheten av det opprinnelige tumorområdet (72;186).

På denne bakgrunn og ut fra et ønske om å redusere morbiditeten ved strålebehandling uten økt risiko for tilbakefall har man i flere internasjonale studier undersøkt effekten av partiell brystbestråling. Resultater fra studier som har benyttet intraoperativ strålebehandling har så langt ikke vært konklusive og lenger observasjonstid i Targit-studien avventes av mange (187). Resultater med ekstern postoperativ partiell brystbestråling har nylig blitt publisert i en britisk multisenterstudie, IMPORT LOW (188). Dette er den første fase 3 studien som har rapportert 5 års resultater for lokalt tilbakefall og morbiditet etter partiell brystbestråling med standard ekstern strålebehandlingsteknikk. Med median oppfølging på 72.2. måneder ble det funnet 1.1 % (95 % CI 0.5–2.3) lokale residiver etter 5 år i kontrollgruppen og 0.5 % (0.2–1.4) i gruppen som fikk partiell brystbestråling. Studien inkluderte kvinner ≥ 50 år operert med brystbevarende kirurgi ± adjuvant systemisk behandling, pT≤3 cm, pN0-N1, unifokalt invasivt adenokarsinom, grad 1–3 med reseksjonsmargin ≥2 mm.

Data fra den randomiserte danske studien DBCG PBI (n=882) som ble presentert på ESTRO 2018 rapporterte 6 lokale residiver etter 3 år og ingen forskjell mellom strålebehandling av hele brystet og partiell strålebehandling gitt med standard ekstern strålebehandlingsteknikk. Denne studien inkluderte kvinner ≥60 år etter brystbevarende kirurgi, med pT1 ER pos HER2 neg invasivt ikke lobulært karsinom grad 1–2, pN0. Delbrystbestråling ble i 2016 innført som standard behandling for selekterte pasienter i Danmark og i UK.

Det er videre publisert resultater fra en randomisert fase 3 studie som sammenlignet partiell brachyterapi med helbrystbestråling med tilsvarende oppfølgingstid som IMPORT LOW studien, som også fant sammenlignbar frekvens av lokale residiv i begge behandlingsarmene, henholdsvis 1.44 og 0.92 % (189).

I Norge er standard anbefaling for strålebehandling etter brystbevarende kirurgi for lymfeknute-negativ brystkreft strålebehandling mot hele brystet med 2,67 Gy x 15 til totaldose 40 Gy eller 2 Gy x 25, uavhengig av pasientens individuelle risiko. **På bakgrunn av spesielt IMPORT LOW resultatene kan partiell strålebehandling 2,67 Gy x 15 vurderes som alternativ til helbrystbestråling til en definert lavrisiko-gruppe av pasienter etter brystbevarende kirurgi. Dette gjelder pasientpopulasjonen som er representert i både IMPORT LOW og DBCG PBI: pasienter ≥60 år med unifokal pT1 invasivt, ikke-lobulært karsinom med frie reseksjonsrender (ingen «tumor on ink»), grad 1–2, pN0, ER pos, HER2 neg**. Pasienter med frittliggende infiltrerende carcinom eller DCIS utenfor tumor er således ikke kandidater for partiell strålebehandling. Det er ingen forskjell på stråledosen som gis til tumorseng eller nærliggende område ved partiell ekstern strålebehandling, sammenlignet med

helbrystbestråling, derfor følger vurderingen av reseksjonsmarginer de anbefalinger som gjelder for helbrystbestråling.

6.4 Integrert boost

Det foreligger studier som har benyttet integrert boostbestråling av brystet samtidig med bestråling av hele brystet, i stedenfor sekvensiell boost. Dette testes i flere randomiserte studier. Det arbeides i flere avdelinger med prosedyrer for simultan integrert boost, men benyttes foreløpig hovedsakelig i kliniske studier.

6.5 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 Comission 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 6.1).

Tabell 6.1
Definisjon av målvolum

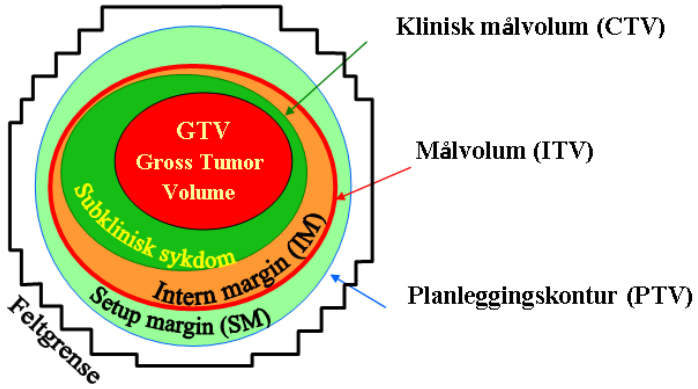
Volumdefinisjoner	
GTV (Gross Tumor Volume, Tumorvolum)	Dette er den palperbare eller synlig/demonstrerbare utstrekning av malign vekst (i øyeblikksbilde).
CTV (Clinical Target Volume, Klinisk målvolum)	Dette er det vevsvolum som inneholder GTV og/eller sub-klinisk mikroskopisk malign sykdom (i øyeblikksbilde). 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.
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 posisjo-nene CTV vil ha under behandling. ITV vil være det volumet en ønsker å gi en 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 pasientopplegging 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).

forts.

Margindefinisjoner	
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 (partielle volumeffekter ved rekonstruering av snitt).
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 pasientoppleggingen 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
Ulike organ	
OAR (Organ at Risk, Risikoorgan)	Dette er normalvev (i øyeblikksbilde) hvor straleføIsomheten signifikant kan påvirke planlegging og/eller rekvirering av dose. (OR er analogt til GTV).
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
PRV (Planning Organ at Risk Volume)	Dette er Risikovolum (IRV) pluss Setup marginer. (PRV er analogt til PTV).
Interessevolum	
	Dette er et volum (organ) der en ønsker å registrere doser med tanke på bivirkninger (men ikke påvirker rekvirering og planlegging som IRV).

6.6 Oversikt over volumdefinisjonene



Figur 6.1 *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 mm (190).

6.7 Anbefalte målvolum og doser for postoperativ bestråling ved cancer mammae

6.7.1 GTV

Ved postoperativ bestråling har man som regel ikke noe GTV.

6.7.2 CTV

Basis for definisjon av CTV bryst/brystvegg/lymfeknuteregioner ved primært operabel brystkreft er presentert i ESTRO consensus guidelines (191). For tabellarisk oversikt, se pkt. 6.7.9. Praktisk tilnærming til bruk av malen i klinisk rutine vil være opp til de enkelte stråleterapiavdelinger.

6.7.3 CTV mamma CTVp_breast

CTVp_breast 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), vurderes å utvide CTV noe lenger dorsdalt.

Som hjelp til inntegning kan man legge metalltråd på operasjonsarret og rundt palpabelt kjertelvev før CT scanningen. Synlig kjertelvev (CT) og eventuelle klips i tumorsengen inkluderes i CTVp_breast.

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

Måldose og fraksjonering: 50 Gy fordelt på 25 fraksjoner á 2 Gy eller 2.67 Gy x 15

6.7.4 CTV partielt bryst

CTV partielt bryst er ikke en veldefinert anatomisk struktur, men tilsvarer tilnærmet en kvadrant av brystet. Det defineres ut fra synlig tumorseng som avgrenses av kirurgiske klips, eventuelt serom og arrforandringer, og inntegning må baseres på preoperativ diagnostikk, operasjonsbeskrivelse og histologi. CTV genereres med 15 mm margin til tumorseng, men avgrenses av muskelfascien dorsalt i det CTV partielt bryst ikke skal være større enn CTV ved helbryst-bestråling (CTVp_breast).

Måldose og fraksjonering: 2.67 Gy x 15

6.7.5 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 cm omkringliggende vev som margin. Avgrensningen av CTV boost vil bli lettere å definere dersom tumors lokalisasjon er tydelig beskrevet i preoperativ diagnostikk, operasjonsbeskrivelse og/eller operasjonshistologi og klipsing er foretatt i forbindelse med det brystbevarende inngrepet (2 klips i fascien under tumor samt i cranal, caudal, lateral og medial reseksjonkant). Hvor dypt (mot brystveggen) målvolumet skal defineres, vil være avhengig av tumorlokalisasjon. Pasientens angivelse av tumors beliggenhet kan av og til også være til hjelp. Arret er ikke målvolum i seg selv. CTV boost bør alltid være innenfor området for CTVp_breast.

Måldose og fraksjonering: Totalt 16 Gy fordelt på 8 fraksjoner á 2 Gy (dvs. 16 Gy i tillegg til måldose gitt til hele brystet).

6.7.6 CTV parasternal (CTVn_IMN)

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

CTVn_IMN skal inneholde de ipsilaterale parasternale lymfeknutene i 1–3 intercostalrom. Dette svarer vanligvis til området fra den caudale begrensning av sternoclavikluærleddet til kranielle begrensning av costa IV. Kfr pkt. 6.7.3 for detaljert beskrivelse.

Måldose og fraksjonering: 46–48 Gy fordelt på 23–24 fraksjoner á 2 Gy eller 2.67 Gy x 15

6.7.7 CTV aksille (CTVn_L1-L3)

Beliggenheten av aksillens nivåer er undersøkt med MR og CT (192;193). Nivå I (CTVn_L1) ligger lateralt for m. pectoralis minor, nivå II (CTVn_L2) posteriørt for og nivå III (CTVn_L3; apikale aksillære lymfeknuter/infraclaviculære lymfeknuter) medialt for den samme muskel (laterale begrensning av nivå III er mediale kant av processus coracoideus). Kfr pkt. 6.7.3 for detaljert beskrivelse.

Måldose og fraksjonering: 46–48 Gy fordelt på 23–24 fraksjoner á 2 Gy eller 2.67 Gy x 15.

6.7.8 CTV supraclavikulærområdet (CTVn_L4)

Lymfeknutene ligger langs de store kar og nervefletninger i supraclavikulærregionen. Vanligvis defineres craniale grense av CTVn_L4 til arteria subclavias craniale begrensning. Kfr pkt. 6.7.3 for detaljert beskrivelse.

Måldose og fraksjonering: 46–48 Gy fordelt på 23–24 fraksjoner á 2 Gy eller 2.67 Gy x 15

6.7.9 CTV brystvegg (CTVp_thoracic wall)

Omfatter brystveggområdet som lå under brystkjertelen samt operasjonsarret. Kfr pkt. 6.7.3 for detaljert beskrivelse. Etter operasjon for lateralt beliggende tumores 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 vanligvis ikke av klinisk målvolum. Dersom avstanden mellom brystvegg/pectoralismuskulatur er knapp defineres CTV ut mot hud i den grad man trenger det for å oppnå et adekvat CTV til videre doseberegning. I disse tilfellene må det benyttes bolus.

Ved postoperativ strålebehandling ved lokalavansert situasjon vil det være grunnlag for å definere CTV ut til hud på brystveggen ved T4 tumores, samt på spesielt store T3 tumores med liten respons på neoadjuvant behandling etter individuell vurdering. Det samme gjelder situasjoner der det er ufri reseksjonsrand mot hud. I dypet går målvolumet ned til musculus pectoralis major eller costas anteriore flate der pectoralismuskelen ikke kan defineres.

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

Måldose og fraksjonering: 50 Gy fordelt på 25 fraksjoner á 2 Gy eller 2.67 Gy x 15.

Tabell 6.2

Oversikt over ESTRO guidelines for CTV inntegning

ESTRO delineation guidelines for the CTV of lymph node regions, breast and postmastectomy thoracic wall for elective irradiation in breast cancer (see figures).

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracicwall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the caudal edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the caudal edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4–5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralat. breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins – level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part down to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralat. breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary artery	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralat. breast. Usually anterior to the mid-axillary line

Legend: ALND = axillary lymph node dissection.

ESTRO breast cancer consensus guidelines / Radiotherapy and Oncology 118 (2016) 205–208

6.7.10 ITV

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

6.7.11 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.

6.8 Strålebehandlingsteknikk

Strålebehandlingsteknikk besluttes i tråd med den enkelte stråleterapiinstitusjons behandlingsopplegg. Konvensjonell strålebehandling (3D-CRT) oppfattes som standard per i dag. Tangentiell intensity modulated radiation therapy (t -IMRT) kan være et godt alternativ der en ikke oppnår adekvat dosedekning til CTV. I enkelte tilfeller kan m-IMRT eller volumetric modulated arc therapy (VMAT) vurderes benyttet. Disse teknikker kan være spesielt aktuelle der en ikke får en akseptabel doseplan med konvensjonell teknikk, enten ved inadekvat dose til CTV eller ved for høy dose til risikoorgan. Det understrekes likevel at både m-IMRT og VMAT gir et større volum med lavdosebestråling til kontralateralt bryst og lunge. Det mangler langtidsobservasjon etter bruk av disse dynamiske teknikkene med tanke på risiko for sekundærkreft og andre senskader. Valget om å bruke slike teknikker bør derfor gjøres etter en grundig vurdering av risiko/nytte profilen ved strålebehandlingsplanen.

6.9 Risikoorganer

6.9.1 Hjerte

En studie som har analysert stråledoser til hjertet og risiko for cardiovaskulær sykdom og hjertedød (176) viste at det ikke er noen nedre dosegrense for risiko, men en relativ risikoøkning på 7.4 % for hver Gy i gjennomsnittsdose til hjerte. Den absolutte risiko for potensiell hjerteskade er avhengig av pasientens cardiovaskulære risiko (komorbiditet) og hvor høy gjennomsnittsdose som gis til hjertet. Ut i fra beregningene som er utført i studien, er økt risiko for cardiovasculær sykdom i løpet av 30 år meget lav dersom gjennomsnittsdosen til hjerte ikke overstiger 2–3 Gy. DBCG-studiene har også inkludert en undersøkelse av cardiotoksisitet, som ikke viser endring i cardiovasculær sykdomshyppighet ved mer moderne strålebehandling (194). Dette understøttes også av to store populasjonsbaserte studier (195;196). Likevel understrekes det at enda lenger observasjonstid er nødvendig for sikker avklaring av stråleterapiens eventuelle påvirkning på kardiovaskulær sykdom. En ny EBCTCG overview analyse har gjennomgått risiko for spesielt lungecancer og hjertesykdom etter strålebehandling (197). Studien viser at risikoen øker med økende doser til henholdsvis lunge og hjerte og spesielt at røykere har økt risiko for å utvikle lungecancer og til en viss grad død av hjertesykdom mens ikke-røykere som har fått stråledose til lunge/hjerte i tråd med moderne stråleplanlegging har svært lav risiko.

Inntegning av hjertet som risikoorgan kan gjøres ved å inkludere kun myocard (197;198) eller ved å inkludere pericard (199), hvor erfaringen er at begge inntegningsmåter gir tilsvarende estimering av gjennomsnittlige stråledoser til hjertet (Carolyn Taylor, University of Oxford, personlig kommunikasjon). Det foreligger nå flere atlas for inntegning av hjerte basert på inklusjon av pericard der det nyeste (200) kan være et godt hjelpemiddel for denne risikoorganinntegningen.

Anbefaling

Stråledosen mot hjertet bør beskrives og rapporteres som gjennomsnittlig hjertedose (mean dose) i Gy (erstatter V25 %). NBCG anbefaler at man etterstreber en gjennomsnittsdose til cor på ≤ 2 Gy og at alle pasienter som skal ha strålebehandling for venstresidig ca mammae i utgangspunktet bør tilbys slik behandling pustestyrt (i dyp innpust). . Hvis ikke man oppnår ønsket lav stråledose mot hjertet, bør målvolumet vurderes (justering av CTV til et tilpasset doseringsvolum, hvis dette oppfattes akseptabelt klinisk) og/eller risk/benefit ratio spesielt vurderes.

6.9.2 Lunge

Strålebehandling mot lunge kan medføre risiko for strålepneumonitt. Risikoen for dette er lav dersom volumet av bestrålt lunge er i tråd med anbefalingene nevnt under. En ny EBCTCG overview analyse har gjennomgått risiko for spesielt lungecancer og hjertesykdom etter strålebehandling (197). Studien viser at risikoen øker med økende doser til henholdsvis lunge og hjerte og spesielt at røykere har økt risiko for å utvikle lungecancer og til en viss grad død av hjertesykdom, mens ikke-røykere med doser til lunge/hjerte i tråd med moderne stråleplanlegging har lav/ingen risiko.

Anbefaling

Ved strålebehandling 2 Gy x 25 mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner bør maksimum 35 % av lungen få en dose på 20 Gy eller mer (V20≤35 %) (201). Ved hypofraksjonert strålebehandlingsopplegg 2.67 Gy x 15 tilsvarer dette V18Gy ≤ 35 %.

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

Det anbefales røykeslutt på grunn av økt risiko for lungecancer etter adjuvant strålebehandling hos røykere.

6.9.3 Medulla

Maksimaldosen bør ikke overstige en middeldose på 50 Gy (vurdert i 2 Gy fraksjoner) i et volum på 1 cm^3.

6.9.4 Kontralateral mamma

Det ansees 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 ved moderne

teknikker, da studier med tilstrekkelig lang oppfølging bygger på erfaringer gjort med konvensjonell innstilling av felt på simulator.

6.9.5 Plexus brachialis

Risiko for stråleindusert skade på plexus brachialis (radiation induced brachial plexopathy, RIBP) er avhengig av totaldose, fraksjonsdose, bestrålt volum, bruk av nevrotoksisk kjemoterapi, kirurgi og pasientrelaterte faktorer. Gamle og for lengst utdaterte strålebehandlingsteknikker med høy fraksjonsdose/totaldose og høy risiko for overlapp mellom fraksjoner hadde svært høy risiko for RIBP (202;203). Med dagens teknikker er RIBP en sjelden komplikasjon. Insidensen er under 1–2 % ved totaldose < 55 Gy til plexusnært område gitt med 2 Gy fraksjoner (204).

Det anbefales å etterstrebe en max punktdose i plexus brachialis på mindre eller lik 52 Gy, men at punktdoser opp til 54 Gy i spesielle tilfeller vil kunne aksepteres. Dette er i tråd med retningslinjer i andre europeiske land, f. eks. Danmark.

Ved moderat hypofraksjonert behandling, slik det praktiseres i dag, bør det etterstrebes noe lavere max punktdose fordi man har mindre erfaring med slik fraksjonering og begrenset tilgang på kliniske data.

Det er viktig å være klar over at utstrakt bruk av kjemoterapi i moderne behandling av brystkreft vil kunne gi økt risiko for skade på nervevev. Dette kan ha betydning for hvilken maxdose som aksepteres for den enkelte pasient.

Som hjelp i planleggingen og vurderingen presenteres noen beregningseksempler:

Det legges til grunn en alfa/beta verdi for nervevev på 2 Gy.
Ved maksimal punktdose 111 % og normofraksjonert behandling med rekvirert dose til lymfeknuteregionene 2 Gy x 23 vil dette gi en Dmax på 51.1 Gy (nominelt), svarende til EQD2 =53.9 Gy. For moderat hypofraksjonert behandling (2.67 Gy x 15) vil tilsvarende verdier være henholdsvis 44.5 Gy (nominelt) og 55.1 Gy (EQD2).
Ved maksimal punktdose 108 % og normofraksjonert behandling med rekvirert dose til lymfeknuteregionene 2 Gy x 23 vil dette gi en Dmax på 49.7 Gy (nominelt), svarende til EQD2 =51.7 Gy. For moderat hypofraksjonert behandling (2.67 Gy x 15) vil tilsvarende verdier være henholdsvis 43.3 Gy (nominelt) og 52.8 Gy (EQD2)
Ved maksimal punktdose 105 % og normofraksjonert behandling med rekvirert dose til lymfeknuteregionene 2 Gy x 23 vil dette gi en Dmax på 48.3 Gy (nominelt), svarende til EQD2 = 49,5 Gy. For moderat hypofraksjonert behandling vil tilsvarende verdier være henholdsvis 42.05 Gy (nominelt) og EQD2 = 50.5 Gy.

I noen tilfeller må det gjøres individuelle vurderinger på bakgrunn av behov for høyere dose til lymfeknutestasjonene på grunn av gjenværende tumor i området.

7 Adjuvant og neo-adjuvant systemisk behandling

7.1 Adjuvant 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 (205). Men selv pasienter med små tumores uten lymfeknutemetastaser kan utvikle fjernspredning (206). 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 (207-209). 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 Triallist Collaborative Group's (EBCTCG) database. Dette har ført til at data har kunnet analyseres fra mer enn 140.000 kvinner i randomiserte studier med klinisk oppfølgning over mer enn 15–20 år (210;211). 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 (212). 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. Østrogenreseptor (ER) status er en viktige prediktiv faktor for effekt av endokrin behandling. HER2 tilhører EGF reseptor familien og har tyrosin kinase aktivitet. HER2 amplifikasjon/ overekspresjon har vært oppfattet som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom (213;214). HER2-rettet behandling av pasienter med HER2 positive svulster i form av ett års adjuvant behandling med trastuzumab i tillegg til kjemoterapi har vist betydelige effekter både på sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse (kfr pkt. 7.3.2) (215-219).

Genprofiltester (Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna/Endopredict) har nå god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser om prognose og indikasjon for kjemoterapi innenfor selekterte pasientgrupper. Spesielt er testene nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos pasienter med ER+HER2- svulster, uten axillemetastaser (skiller høy/lav-proliferative; LumA vs LumB), som har betydning for behandlingsvalg (220-230). Resultater fra randomiserte studier viser også at genekspresjonsprofil-tester (Oncotype Dx og Mammaprint) kan identifisere pasienter som ikke eller i meget liten grad drar nytte av kjemoterapi, – som ellers ville vært kandidat for slik behandling (230;231). I tillegg har nylig en stor DBCG studie dokumentert meget lav residivrisiko for postmenopausale lymfeknute negative pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi (kun endokrin terapi; grad 2–3 uavhengig av tumorstørrelse, pT2pN0 uavhengig av grad) dersom Prosigna test resultatet viste lav eller intermediær ROR score (232). Dog anses fremdeles bruk av genekspresjonsprofil-tester ikke å være godt nok dokumentert som verktøy for å unnlate bruk av kjemoterapi for pN+ pasienter (233;234), men både DBCG studien og Mindact studien gav også informasjon om pN1 pasienter.

Bruk av Ki67 oppfattes som et alternativ for å estimere proliferasjon i tumor, men det er utfordringer knyttet til cut-off problematikk og variabilitet mellom laboratorier. St. Gallen konsensus fra 2009 og senere åpnet for bruk av Ki67 til å estimere proliferasjonsgrad og vurdere grunnlag for bruk av kjemoterapi (102;235-237). Genprofiltestene har klart bedre dokumentasjon enn Ki67 som prognostiske verktøy i større kliniske studier (kfr over), inkludert studier som ikke viser prognostisk informasjon av Ki67 i mulitvariatanalyser når genprofiltester er inkludert (221;226). Men det mangler fremdeles større prospektive sammenligninger. Vurdering av mitoseantallet kan også gi informasjon om proliferasjon, men cut-off verdier og variabilitet er ikke testet i stort omfang i internasjonale studier, selv om det finnes noe dokumentasjon (238-241). Histologisk grad gir også informasjon om proliferasjonsgrad.

NBCGs anbefalinger baserer seg på vurdering av dokumentasjon 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 (102;235-237;242). Dette inkluderer også anbefalinger om bruk av prognostiske og prediktive biomarkører (233). NBCGs anbefalinger for bruk av adjuvant systemisk behandling inkluderer pasienter ned til cirka 5 % 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 http://www.predict.nhs.uk/predict.html, men inkluderer ikke informasjon om genekspresjonsprofiler eller risiko for sene residiver.

Pasienter med følgende tumorkarakteristika er kandidater for adjuvant systemisk behandling:

Anbefalinger

- Alle lymfeknute-positive pasienter (største metastasefokus > 0.2 mm), ie pN1-3.
- Alle lymfeknutenegative pasienter (pN0) med en av følgende primærtumorkarakteristika:
  - Alle pT2 (tumorstørrelse > 20 mm).
  - 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 proliferasjon/høy risikoprofil ved genekspresjonsanalyse.

Avhengig av alder, tumor og lymfeknutestatus, hormonreseptorstatus (østrogen- og progesteronreseptorstatus), HER2 status og genprofilstatus/proliferasjonsstatus vil indikasjon for 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 østrogenreseptor (ER) og

progesteronreseptor (PR) i tumor indikerer sannsynlighet for respons på hormonell behandling. De viktigste medikamentgruppene til bruk i adjuvant behandling er anti-østrogen (tamoxifen (TAM)) og aromatasehemmere (AI). 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 lipidstoffskiftet. Videre reduserer tamoxifen risikoen for kontralateral brystkreft, men kan gi en liten økning i endometriecancer hos postmenopausale pasienter.

Bruk av AI er kun aktuelt kun hos postmenopausale kvinner/kvinner med utslukket eggstokkfunksjon. Flere store studier har vist at AI gir høyere sykdomsfri overlevelse enn tamoxifen (243-251). En EBCTCG overview analyse har i tillegg dokumentert dette ytterligere, og det er også vist bedret totaloverlevelse (252). Å introdusere AI fra start har vist å gi best effekt på overlevelse (enten som AI i 5 år eller AI i 2–3 år etterfulgt av 2–3 år med tamoxifen), men hvor tamoxifen etterfulgt av AI også gir reduksjon i residivhyppighet sammenlignet med tamoxifen i 5 år. BIG 1–98 studien, en fire-armet studie (tamoxifen vs letrozol vs tamoxifen etterfulgt av letrozol vs letrozol etterfulgt av tamoxifen), har belyst disse forhold spesielt (249).

Den absolutte effekt på residivhyppighet i studiene ligger mellom 2.6 % og 6 % i favør av AI armene. Videre reduserer også AI risikoen for kontralateral brystkreft.

Ut i fra data fra de randomiserte studiene av postmenopasuale pasienter er det registrert forskjellig hyppighet av følgende viktige bivirkninger mellom tamoxifen og AI:

Birvirkning	Favør av	Studie som signifikant støtter dette
Tromboembolisk Sykdom	AI	ATAC, IES, ARNO/ABCSG
Endometriecancer	AI	ATAC, BIG1 98
Cerebrovasculære events	AI	ATAC
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

[1] For MA17 er kontrollarmen placebo, ikke tamoxifen

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

«Extended» adjuvant behandling

Det er publisert resultater fra to store randomiserte studier (ATLAS og aTTom) som har testet adjuvant bruk av tamoxifen i 10 år vs 5 år (253;254). I tillegg er det gjort en metaanalyse av disse studiene (254). 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 endometriecancer økte fra 0.2 % til 0.4 % ved bruk av tamoxifen i 10 år (ATLAS studien).

I tillegg viser 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 0.26 (0.13–0.55) (255).

I 2016 er det presentert resultater fra 4 studier som har testet forskjellige utvidede behandlingslengder med AI, fra 6–10 år total behandlingstid (MA17R, IDEAL, DATA, NSABP42) (256;257). På ASCO 2016 viste MA17R studien (ytterligere 5 år letrozol vs placebo etter initialt 0–5 år med tamoxifen (median 5 år), etterfulgt av 5 år letrozol), en forlenget sykdomsfri overlevelse (4 % forbedring) ved forlenget behandling med letrozol. Denne gevinsten var størst hos høyrisikogrupper, men var i all hovedsak betinget i reduksjon i kontralateral cancer. Det var ingen effekt på totaloverlevelse så langt. Resultater fra EBCTCG overview-analysene presentert på samme møte, viste at det er vedvarende risiko for sene residiv hos hormonreseptor positive pasienter, og at dette er spesielt viktig for pasienter som vurderes som høyrisikopasienter. Av de tre studiene som ble presentert på SABCS2016, viste NSABP42 studien ikke signifikant høyere DFS for pasienter med 5 års utvidet behandling med AI etter behandling enten med AI eller tam etterfulgt av AI i de første 5 år (HR 0.85, p=0.048). Sekundær analyse av metastasefri overlevelse viste 2 % bedret overlevelse 7 år etter randomisering, uten forskjell i totaloverlevelse så langt. DATA studien randomiserte mellom 3 og 6 års behandling med AI etter initialt 2 års tamoxifenbehandling. Studien viste en grensesignifikant bedring i DFS ved 6 års behandlingstid med AI (3 års «adopted DFS» forskjell på 1.8 %; p=0.07). Subgruppeanalyse av DATA studien viste forbedret DFS i favør av 6 år med AI hos pasienter med høyest risk for recidiv. IDEAL studien viste ingen forskjell mellom 2.5 års og 5 års utvidet AI behandling, ved primæranalyse i forhold til tid fra randomisering. Det var heller ingen subgrupper med overlevelsesgevinst. I påvente av modne totaloverlevelsesdata tolkes så langt resultatene fra disse studiene slik at utvidet AI behandling ut over 5 år ikke bør anbefales generelt, men at det hos enkelte pasienter med høy risiko (stor T, N+ sykdom), høy ER og PR ekspresjon og god tolerabilitet kan vurderes for lengre AI behandling på individuelt grunnlag.

Det er nylig publisert en såkalt «CTS5 score» som gir informasjon om risiko for metastaser ved residivfri status etter 5 år med endokrin adjuvant behandling – i de neste 5 år (258). Dette kan bidra til vurdering av potensiell nytte for bruk av forlenget endokrin adjuvant behandling (>5 år). Samtidig må det understrekes at det altså ikke er generelt grunnlag for å gi AI behandling ut over 5 år (kfr over).

Bruk av goserelin (OFS) til premenopausale i kombinasjon med tamoxifen eller AI

Resultater fra SOFT/TEXT studiene av premenopausale pasienter, inkludert oppdaterte resultater fra studiene, viste bedret sykdomsfri overlevelse ved å benytte OFS+exemastane vs OFS+tamoxifen. Begge disse ga klart bedre overlevelse i sammenlignet med tamoxifen alene hos pasienter som fikk kjemoterapi (259-261). Totaloverlevelsen var ikke forskjellig for OFS+exemestane vs OFS + tamoxifen, men det er fremdeles kort observasjonstid (261). Pasienter under 35 år som fikk kjemoterapi hadde en betydelig bedring i 5 års residivfri overlevelse ved å legge til OFS (≥11 %). OFS ble startet opp samtidig med kjemoterapi i TEXT studien, mens i SOFT studien startet man OFS ved premenopausal status innen 8 måneder etter kjemoterapi).

7.2.1 Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom

Hva oppfattes som hormonreseptor positivt?

I tråd med internasjonal konsensus (235) defineres grensen for østrogenreseptor (ER) positivitet til tilstedeværelse av ER ekspresjon uavhengig av andel positive celler (praktisk cut off ≥1 %). Ved komplett ER negativitet, vil PR ekspresjon ≥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 (ved indikasjon) og inkluderer en av følgende:

1. Behandling med tamoxifen 20 mg x 1 daglig for en startperiode på 5 år. **Evidensnivå A**. Etter 5 år bør kvinnene med midlere til høyere risikoprofil motta tilleggsbehandling basert på menopausal status:
   - Hvis kvinnen på det tidspunktet er pre- eller perimenopausal eller har ukjent menopausal status eller det ikke kan bestemmes, bør kvinnen fortsette med tamoxifen i ytterligere 5 år dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette.
   - Hvis kvinnen er sikkert postmenopausal, bør kvinnen tilbys skifte til aromatasehemmer i 5 år, subsidiært fortsette med tamoxifen i ytterligere 5 år dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette.
   - Pasienter som har benyttet tamoxifen i mindre enn 5 år og som er vurdert å være postmenopausale kan skifte til aromatasehemmer i 5 år på et tidligere tidspunkt. **Evidensnivå A**.

2. Ovariefunksjonsuppresjon (OFS) med goserelin i tillegg til tamoxifen eller AI anbefales til følgende pasienter (på bakgrunn av resultatene fra SOFT/TEXT studiene):
   - Pasienter under 35 år hvor det er i utgangspunktet er indikasjon for kjemoterapi. Ved høy risikoprofil kan det være individuelt grunnlag for å gi goserelin også ved alder over 35 år, men effekten reduseres gradvis med økende alder.
   - Ut i fra risikoprofil bør pasienter >35 år som ikke mister menstruasjonen etter kjemoterapi eller hvor menstruasjon kommer tilbake innen 8 måneder etter kjemoterapi også vurderes for OFS i tillegg til tamoxifen eller AI (AI kun aktuelt dersom OFS oppstartes og startes 6–8 uker før planlagt oppstart av AI). Vurdering av subtype brystkreft (LumA vs LumB), risikoprofil ved genekspresjonstest, histologisk grad/proliferasjon og stadium kan bidra til å avklare absolutte nytteeffekter og understøtte et behandlingsvalg (262).

Behandlingslengde med goserelin bør i utgangspunktet være 5 år. I valget mellom tamoxifen og AI ved samtidig bruk av goserelin, bør pasienter som er klart overvektige uansett få tamoxifen. Dersom AI velges er det viktig å monitorere hormonstatus for eventuelt å oppdage inadekvat OFS (tilsier i så fall bruk av tamoxifen). Samtidig er det verdt å merke seg at sensitivitetsnivået av dagens østradiolmålingsmetoder i Norge, ikke er nøyaktige nok til å måle om tilstrekkelig lave verdier av østradiol oppnås, når OFS benyttes. Haukeland Universitetssykehus har nylig etablert en ny og mer sensitiv metode med nedre deteksjonsgrense 20 pmol/l for østradiol. Det er viktig å følge opp bivirkningsnivå på en god måte. Pasienter som mottar goserelin er kandidater for adjuvant bisfosfonatbehandling (kfr pkt. 7.3.3). Dersom det ikke er

mulig å gjennomføre slik behandling, bør det gjøres regelmessige bentetthetsundersøkelser (se under avsnittet for postmenopausale pasienter). (259)

Pasienter som har inneliggende hormonspiral og skal ha OFS + AI bør få fjernet hormonspiral.

Ved residiv i behandlingsperioden seponeres preparatet

Tamoxifenbivirkninger er vanligvis moderate. Hyppigst rapporteres kvalme, abdominelt ubehag og hetetokter. Tabletter kan da forsøksvis tas om kvelden. Andre bivirkninger er vaginalblødninger (også ved seponering), 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 endometriecancer hos postmenopausale.

Dersom pasienter motsetter seg å benytte kjemoterapi, vil et alternativ for disse pasientene være goserelin injeksjoner i 5 år i tillegg til tamoxifen i 5 år, dersom de ikke tilfredsstiller kriteriene for kombinasjon av goserelin og tamoxifen eller AI nevnt over.

Anbefalinger postmenopausale kvinner

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

Det er internasjonal konsensus på at adjuvant endokrin behandling i de fleste tilfellene bør inkludere en aromatasehemmer (102;235-237;242). 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.
Følgende behandlingsvalg er aktuelle for postmenopausale pasienter, hvor valget kan være avhengig av risikoprofil, tolerabilitet og komorbiditet:

- Aromatasehemmer i 5 år
- Tamoxifen i 5–10 år
- Tamoxifen i 5 år etterfulgt av AI i 5 år
- Tamoxifen i 2–3 år etterfulgt av AI i 5 år
- Kvinner som har intoleranse overfor tamoxifen eller AI, kan skifte over til det andre alternativet. Hvis en kvinne har mottatt AI for mindre enn 5 år (2-<5 år), kan det tilbys tamoxifen til pasienten har fått totalt 5 år med endokrin behandling.
- På individuelt grunnlag hos enkelte høyrisikopasienter med god tolerabilitet av aromatasehemmer og sterk hormonreseptorpositivitet: Utvidet bruk av AI (til inntil 10 år)

NBCGs anbefalte behandlingsvalg ved indikasjon for adjuvant endokrin behandling er følgende:

- Aromatasehemmer i 5 år. Foreliggende data gir ikke generelt grunnlag for utvidet behandling etter 5 år med aromatasehemmer. Men enkelte pasienter med høy

risikoprofil, sterk hormonreseptorpositivitet og god toleranse kan vurderes for videre aromatasehemmerbehandling i 2–5 år.

- Aromatasehemmer i 2–3 år etterfulgt av tamoxifen i 2–3 år
- Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært (av medisinske eller pasientrelaterte årsaker): Tamoxifen i 2–5 år etterfulgt av aromatasehemmer i 5 år hvor grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi.
- Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært og aromatasehemmer ikke er ønsket benyttet: tamoxifen i 10 år hvor grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi.
- Der det er startet opp aromatasehemmer men det på grunn av medisinske eller pasientrelaterte årsaker er skiftet til tamoxifen før 2 års behandling med AI er gjennomført: tamoxifen til totalt 10 års endokrin behandlingstid, hvor grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi.

Oppstart av aromatasehemmer anbefales som første valg, hvor pasientpreferanse, risikovurdering og toleranse kan påvirke behandlingsvalget eller endringer underveis.

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

Tilleggsopplysninger:

- Kvinner som er disponert for DVT eller LE, bør få AI.
- 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, er det grunnlag for å vurdere utvidet andjuvant behandling med tamoxifen i totalt 10 år

Aktuelle preparater er:

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

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

De viktigste bivirkninger ved bruk av AI er stivhet og smerter i ledd/muskler, redusert bentetthet, tynne vaginale slimhinner og andre østrogenmangelsymptomer.

Det er publisert en metaanalyse som omhandler toksisitet ved aromatasehemmer sammenlignet med tamoxifen (263). 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 forkant av oppstart av behandlingen og i forløpet av behandlingen, slik at utformingen av den endokrine behandling tar hensyn til disse forhold.

Bentetthetsmåling

Dersom det ikke er indikasjon for adjuvant bisfosfonatbehandling (kfr pkt. 7.3.3) og pasienten enten skal oppstarte aromatasehemmerbehandling eller er ung og planlegges behandlet med

goserelin i kombinasjon med tamoxifen, bør det gjøres bentettshetsmåling (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, vil grunnlaget for å gjøre bentetthetsundersøkelser knyttet til overvåking av effekten av aromatasehemmer på ben falle bort. Ved indikasjon for bentetthetsmålinger uten bruk av bisfosfonat anbefales følgende:

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

7.2.2 Definisjon av postmenopausal status og anbefaling om monitorering av menopausal status under endokrin behandling

Definisjon av postmenopausal

- Pasienter med amenorre >1 år før diagnose og postmenopausal hormonstatus ved diagnosetidspunkt.
- Pasienter som har fjernet ovariene eller benytter LH/RH agonist med postmenopausale hormonverdier.

Situasjoner med usikkerhet vedr. menopausal status:

- Pasienter under 55 år (som var premenopausale før oppstart adjuvant behandling) som får tamoxifen i 2 år og ikke har hatt menstruasjon i denne perioden.
- Pasienter under 55 år (som var premenopausale før oppstart adjuvant behandling) som har amenorre og postmenopausale hormonverdier etter cellegiftbehandling.
- Pasienter under 55 år som har amenorre og som har inneliggende hormonspiral
- Der det er tvil om menopausal status i forbindelse med primærkirurgien og hvor adjuvant endokrin behandling er aktuelt i forløpet, bør det tas FSH/LH og østradiol-målinger ved 2 anledninger (hvis den første er inkonklusiv, helst med 14 dagers mellomrom) før adjuvant systemisk behandling startes. Dette vil sikre best mulig vurdering av menopausal status.

Monitorering av menopausal status under endokrin behandling:

- Premenopausale pasienter (på diagnosetidspunktet) som blir postmenopausale i løpet av eller etter kjemoterapi eller som er yngre enn 55 år og blir postmenopausale under pågående tamoxifen og hvor det er aktuelt å gi aromatasehemmer bør følges med analyse av FSH/LH og østradiolnivå 2–3 ganger i løpet av de første 6 måneder. Det er rapportert at pasienter med kjemoterapiindusert amenorre kan få indusert ovarial østrogenproduksjon etter oppstart av AI, og risikoen for dette er høyest hos pasienter under 50 år (264). Dette tilsier forsiktighet jo lavere alderen er, og gjør at gjentatt FSH/LH og østradiol analyser også bør vurderes i perioden mellom 6–12(24) måneder (249;264). Der hvor det er tvil om sikker postmenopausal status, bør det gjøres sensitive østradiolanalyse (sendes til HUS). Dersom det tross slike analyser er tvil kan goserelin benyttes i tillegg til AI.

7.3 Adjuvant ikke-hormonell behandling

7.3.1 Kjemoterapi

Det finnes en rekke kjemoterapiregimer i bruk ved adjuvant behandling. Bruk av kombinasjon av flere cytostatika er vist å være mer effektivt enn bruk av ett enkelt cytostatikum (211). I litteraturen skilles det grovt mellom kurer som benytter kombinasjonen av cyclofosfamid (C), metotrexate (M) og fluorouracil (F)(CMF), antracyclin-holdige kurer (enten doxorubicin (A) eller epirubucin (E), 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 (211). 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 (265). Pasienter over 70 år har ikke nødvendigvis en bedre prognose enn yngre eller en biologisk forskjellig tumor fra yngre (266) og i denne aldersgruppen er det er klarest grunnlag for effekt av kjemoterapi for hormon-reseptor (HR) negative pasienter og lymfeknutepositive pasienter (265;267). 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 (268-272). Det rapporteres forskjellig nytte av intensivert kjemoterapi hos hormonreseptor positive og hormon-reseptor negative pasienter. Hormonreseptorpositive pasienter har lite eller usikker nytte av mer intensivert kjemoterapi mens hormonreseptor negative pasienter kan oppleve en betydelig bedring i prognosen (270;273).

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 (274) konkluderte blant annet med følgende:

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

EBCTCG overview analysen fra 2012 viser en *gjennomsnittlig* 1/3 reduksjon i død av brystkreft ved optimal bruk av dagens tilgjengelige kjemoterapi (210). 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 (210).

BCIRG001 studien (TAC vs FAC) har vist effekter ved tillegg av docetaxel uavhengig av hormon-reseptorstatus (275), noe som er videre rapportert om i en samleanalyse av PACS01 og BCIRG001 studien (276). 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 (277-279):

- Bedret overlevelse
  - for HR-negative pasienter
  - for HER2-positive pasienter (grensesignifikant)
  - for HR-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 konkluderte 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 lignende (sterkt HR positiv HER2 negativ med lav proliferasjon).
- Luminal B lignende (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 negative: HR negativ HER2 negativ).

Senere konsensus rapporter har videreført betydningen av genekspresjonsprofiler i subklassifikasjon av brystkreft som grunnlag for adjuvant behandlingsbeslutning. Følgende gjeldende anbefaling om bruk av adjuvant systemisk behandling er publisert fra siste St. Gallen konsensus 2017 (280):

Table 4. (Neo)-Adjuvant systemic treatment recommendations for ER positive/*HER2* negative early breast cancer

Subtypes according to clinical-pathological and genomic risk assessment	Treatment recommendation	De-escalation	Escalation
	ER positive & HER2-negative		
High receptor, low tumour burden (pT1a, pT1b), no nodal involvement (pN0), low proliferation, low grade or low "genomic risk"	Endocrine therapy alone according to menopausal status		
Premenopausal	Tamoxifen 5 years	No role for extended adjuvant tamoxifen beyond 5 years No OFS	
Postmenopausal	Tamoxifen or AI for 5 years	The majority of the panel recommended against extended adjuvant endocrine therapy beyond 5 years	
High/Intermediate degree of ER and PgR expression, intermediate tumour burden pT1c, pT2, pN0 or pN1 (1-3), intermediate or high proliferation or grade, and/or intermediate "genomic risk"	Endocrine therapy according to menopausal status plus adjuvant chemotherapy		
Premenopausal Uncertain "clinical risk" (node negative) "intermediate genomic risk"	OFS plus tamoxifen or OFS plus exemestane		Consider addition of chemotherapy in selected cases Extended adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in some cases
Premenopausal intermediate/high "clinical risk" (node positive) "intermediate/high genomic risk"	OFS plus exemestane plus adjuvant chemotherapy in many cases		Chemotherapy Extended adjuvant endocrine therapy with tamoxifen
Post-menopausal Uncertain "clinical risk" (node negative) "intermediate genomic risk"	AI up front Chemotherapy in many cases		Bisphosphonates
Postmenopausal "intermediate/high genomic risk" and intermediate/high "clinical risk" (node positive)	Chemotherapy AI as first endocrine therapy for at least 3-5 years		Extended adjuvant AI according to risk and tolerability Bisphosphonates Denosumab has been shown to reduce bone-health related events in breast cancer patients
Intermediate to low ER and PR expression Higher tumor burden (typically T3 and/or N2-3) More proliferative / higher Ki67 "Intermediate to high genomic risk markers"	Adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy according to menopausal status		
Premenopausal high risk	Adjuvant chemotherapy and OFS + AI (if premenopausal after chemo)		Extended adjuvant AI according to risk and tolerability
Postmenopausal high risk	Adjuvant chemotherapy and AI		Extended adjuvant AI according to risk and tolerability Bisphosphonates Denosumab has been shown to reduce bone-health related events in breast cancer patients

Table 5. Adjuvant systemic treatment recommendations for triple negative and *HER2* positive early breast cancer

Subtypes according to clinical-pathologic and genomic risk assessment	Treatment recommendation	De-escalation	Escalation
Ductal triple negative pT1a node negative		No routine adjuvant chemotherapy for stage pT1a pN0.	
Higher T and N stage	Neoadjuvant therapy for stage II or III is suggested as initial treatment approach. Chemotherapy should include anthracycline and taxanes	Dose-dense adjuvant chemotherapy preferred by only a minority of the consensus panel	No consensus on post-neoadjuvant treatment in case of residual disease. In *BRCA1/2* associated cancers, the Panel was evenly split on whether to recommend (neo)adjuvant platinum chemotherapy though agreed that such patients should receive alkylating chemotherapy.
ER negative & *HER2*-positive pT1a node negative pT1 b,c node negative	No systemic therapy Chemotherapy plus trastuzumab	No systemic therapy Consider paclitaxel plus 1 year trastuzumab without anthracyclines	Dual blockade with pertuzumab and trastuzumab improves outcome among patients who are at higher risk for relapse because of lymph-node involvement or hormone-receptor negativity [90][a]
Higher T or N stage	Neoadjuvant therapy for stage II or III is the preferred initial treatment approach. Anthracycline followed by taxane with concurrent trastuzumab continued to 12 months	Patients may be treated with TCH regimen	Dual anti-*HER2* therapy with pertuzumab and trastuzumab with chemotherapy as the preferred option in the neoadjuvant setting Dual blockade with pertuzumab and trastuzumab improves outcome among patients who are at higher risk for relapse because of lymph-node involvement or hormone-receptor negativity [90][a]
ER positive and *HER2*-positive	As above plus endocrine therapy appropriate to menopausal status		Extended adjuvant therapy with neratinib after 1 year of trastuzumab may reduce recurrence in ER positive subgroup[a]

[a]The Panel did not answer the question on dual blockade in the adjuvant setting since data on APHINITY trial were not available. The Panel did not answer the question on extended adjuvant therapy with neratinib.

I hovedtrekk følger handlingsprogrammet retningslinjene fra St. Gallen konsensus. Når det gjelder valg av kjemoterapiregime gjelder følgende utgangspunkt:

Antracyclin-holdig kjemoterapi danner generell basis for adjuvant kjemoterapi i Norge. Sammenligning av EC90 med FEC90 har vist helt sammenlignbar effekt (281).

Resultater fra NSABP B-36 studien demonstrerte at AC60x4 (tilsvarer EC90 x 4) og FEC100x6 gav helt sammenlignbar sykdomsfri overlevelse hos pN0 pasienter (282).

Som følge av disse resultatene og understøttende resultater fra andre studier og anbefalinger gis adjuvant kjemoterapi med følgende utgangspunkt:

- EC90 er standard for alle hvor det er indikasjon for bruk av antracyklinholdige adjuvant kjemoterapi. Behandlingen gis med G-CSF som primærprofylakse.
- Det anbefales 4 kurer som eneste kjemoterapi (EC90x4) eller 4 kurer (EC90 x 4) etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling

Det er spesielt grunnlag for å legge til taxaner til pasienter med HER2 positive tumores, trippel negative, eller Luminal B tumores med høy proliferasjon/høy risiko ved genekspresjonsprofil-test eller ved stort tumorvolum (konferer over).

Det er foreløpig ingen sikker dokumentasjon for forskjell i effekt ved bruk av taxan i form av paklitaxel eller docetaxel, eller om dette skal gis i sekvens eller samtidig med antracyclin (283). Men en nylig publisert studie (BIG 02–98) indikerer at sekvensiell behandling kan gi bedring i DFS i forhold til samtidig bruk (284).

I en enarmet studie av pN0 pasienter med HER2 positiv brystkreft med tumorstørrelse opp til 3 cm hvor pasientene mottok kun paclitaxel i 12 uker i kombinasjon med trastuzumab etterfulgt av trastuzumab monoterapi til totalt 1 års behandlingstid, ble det observert kun 1.5 % loko-regionale residiv, metastaser eller død av brystkreft etter 4 års median observasjonstid (285). Oppdaterte resultater fra studien (hvor 42 % av pasientene hadde pT1c tumores) viste 96.3 % (95 % CI 94.4–98.2) 5 års sykdomsfri overlevelse (DFS) (286). Studien er også basis for at St Gallen Consensus åpner for at antracyklin kan utelates hos pT1pN0 pasienter (102;280). På grunn av den meget gode prognose ved kun bruk av paklitaxel i kombinasjon med trastuzumab anbefales bruk av paklitaxel/trastuzumab (uten EC90) for pasienter med pT1pN0 status. Samtidig åpnes det for at docetaxel (hver 3. uke) kan benyttes som alternativ til paklitaxel ukentlig.

Som anført innledningsvis i kapitlet gir genekspresjonsprofiler informasjon om undergrupper av spesielt hormonreseptor positive og lymfeknutenegative pasienter, hvor prognosen er så god at nytten av kjemoterapi er meget liten/begrenset, eller hvor kjemoterapi ikke synes å være virksomt (222-230;232).

Anbefalinger - kjemoterapi

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 vurdering av subtype/risikoprofil av brystkreftsvulsten, i tråd med anbefalingene fra St Gallen (237;280), som inkluderer vurdering av histologisk grad, genekspresjonsprofil/ proliferasjonsgrad og pTpN stadium. Det anbefales primært å benytte genekspresjons-analyse (primært i form av Prosigna test, alternativt Oncotype Dx eller Mammaprint) som grunnlag for å vurdere bruk av kjemoterapi for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status da slike tester gir sikrest prognostisk (og prediktiv) informasjon med lav interlaboratorievariabilitet.

Anbefalinger

Adjuvant behandling anbefales i tråd med de tabellariske oversiktene under avsnitt 7.5. (konferer også fotnotene i tabellene for ytterligere bakgrunn for anbefalingene).

Der det er indikasjon for taxan, bør det tilbys sekvensiell behandling med 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling (i kombinasjon trastuzumab ved HER2 positivitet, konferer under). Unntaket er for pasienter med pT1pN0 HER2 positive svulster, som kan behandles med 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab, etterfulgt av trastuzumab til totalt 1 års behandlingstid.

Betraktninger knyttet til vurdering av risikoprofil/suptyper i beslutningsgrunnlaget for bruk av kjemoterapi (se tabellarisk oversikt for komplett oversikt):

- Genekspresjonstester (slik som Oncotype Dx/Mammaprint/ Prosigna/ Endopredict) bør benyttes for å klargjøre adjuvant behandlingsbeslutning ved ER+HER2- pN0 status. Testene har meget god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser og kan bidra til beslutning om kjemoterapi bør benyttes, innenfor selekterte pasientgrupper. Testene er nyttige verktøy for å skille ut pasienter med høy og lav risiko (proliferasjon) hos pasienter med ER+HER2- status, samt for å skille mellom Luminal A og Luminal B (Prosigna). I likhet med DBCG har NBCG foreløpig anbefalt primært å benytte Prosigna test, da denne testen kan analyseres på laboratorier i Norge, bidra til kompetanseopp-

bygging, samt gi muligheter for nyansert diagnostikk. Det er likevel ønsket at genprofiltest gjennomføres som ledd i et kvalitetssikringsprosjekt, hvor analyseresultatet sammenholdes med tradisjonell histopatologi og immunhistokjemiske undersøkelser, for best mulig grunnlag for å evaluere hva som i fremtiden vil være optimal diagnostisk utredning for adjuvant behandlingsbeslutning.

- Dersom genekspresjonstest ikke er tilgjengelig, kan Ki67 proliferasjonsindeks (estimeres som % Ki67 positive celler i hot spot) kan i tillegg til histologisk grad bidra til å skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper av brystkreft (ER positive subtyper). Ki67 kan også benyttes for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ brystkreft. Ki67 score bør tolkes i lys av lokale laboratorieverdier, hvor median Ki67 verdi ved laboratoriet kan benyttes som et utgangspunkt for å definere arbitrære grenser for klart høy eller klart lav proliferasjonsgrad. I henhold til St. Gallen Consensus guidelines vil for eksempel en hormonreseptor positiv svulst analysert ved et laboratorium som har en median Ki-67 score på 20 %, kunne vurderes som klart høy proliferasjonsgrad ved verdier ≥30 %, mens verdier ≤ 10 % anses klart lav. For verdier av Ki67 mellom klart lav eller klart høy Ki67, bør vurderingen av høy eller lav proliferasjonsgrad og skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper vurderes ut i fra helheten av de analyser som er tilgjengelig. Dersom vurderingen av indikasjon for kjemoterapi er nøytral ut i fra andre analyseresultater kan Ki67 verdi *over* eller *under median* bidra til å påvirke om kjemoterapi gis eller ikke gis.
- Høy risikoprofil ut i fra genekspresjonstest eller grad 3 og klart forhøyet proliferasjongrad taler for større nytte av intensivert kjemoterapi i form av 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling.

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 (287). 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 cardiovasculær morbiditet. MUGA eller EKKO bør benyttes på liberal indikasjon.

7.3.2 Trastuzumab

Pasienter med tumores med HER2 amplifikasjon/overekspresjon (dvs pasienter med IHC 3+ eller FISH-positive) har et mer aggressivt sykdomsforløp (213;214). Adjuvant behandling med trastuzumab (humaniserte monoklonalt antistoff mot HER2) har endret prognosen for denne gruppen (215-219). Studiene har vurdert effekten av trastuzumab benyttet i totalt ett år, oppstartet enten i kombinasjon med taxanbasert behandling (NCCTCG-N9831/NSABP B31/BCIRG 006) eller etter avsluttet kjemoterapi (HERA/BIG01–01 studien). De viser en betydelig bedring av totaloverlevelse, sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten fjernspredning hos pasienter som fikk trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi versus de som fikk kjemoterapi alene (288). Studiene som har kombinert bruk av taxan og trastuzumab har de største reduksjoner i hazard ratio (HR 0.60–0.64) (215-219). I HERA studien ble også 2 års behandling med trastuzumab testet, men viste ingen ytterligere effekt ut over trastuzumab i 1 år. En annen studie testet 6 mnd behandling med trastuzumab mot 12 mnd, og fant at 6 mnd behandling var inferiort (289;290). 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. FINHER studien rapporterte at 9 ukers trastuzumab-behandling kombinert med kjemoterapi også ga en reduksjon i risiko for tilbakefall, men dokumentasjonen er svak og må ansees klart inferior, sammenlignet med dokumentasjon for ett års trastuzumab-behandling (291;292). Senere har SOLD studien ikke vist «non-inferiority» ved 9 ukers behandlingslengde versus 12 mnd (bedre overlevelse med 12 mnd behandling) (293). Persephone studien ble presentert på ASCO 2018 og viste «non-inferiority» for 6 måneders behandling versus 12 måneders behandling. Men i denne studien var det bedre effekt av 12 måneders behandling enn 6 måneder dersom man gav behandling i tråd med NBCGs retningslinjer (EC/AC etterfulgt av taxan i kombinasjon med trastuzumab) (294). Ut i fra alle de foreliggende resultater anses 12 måneders trastuzumab behandling å være standard. Men hvis det på grunn av morbiditet/intolerabilitet er grunnlag for å avslutte trastuzumab tidligere, vil en slik behandling oppfattes som tilnærmet adekvat, da den største effekten av behandlingen vil komme som følge av de første 9–26 uker av trasuzumab behandlingen.

Anbefaling

Det anbefales at kombinasjonen av taxan og trastuzumab er det generelle utgangs-punktet for behandling av HER2 positive. Trastuzumab kan gis i.v. eller s.c., begge hver 3. uke i 12 måneder. Subcutan administrasjon: 600 mg fiksert dose. Intravenøs administrasjon: 8 mg/kg loading dose etterfulgt av 6 mg/kg.

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 (295-301).

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 (302;303). 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 (296). 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 metas-taser (HR 0.70). Det synes ikke å være noen forskjell mellom post- og premenopausale pasien-ter i effektene av zoledronsyre på å hindre benmetastaser. To metaanalyser av effektene av zoledronsyre/bisfosfonater har vist at zoledronsyre reduserte risikoen tilbakefall med 19–24 % hos postmenopausale pasienter (304;305). Resultatene fra disse studiene mener NBCG ikke kan overføres til mannlige brystkreftpasienter.

Anbefalinger

For postmenopausale kvinnelige 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. Det anbefales derfor:

Zoledronsyre 4 mg. i.v. hver 6. måned i 5 år hos spontant eller indusert postmenopausale kvinnelige pasienter (uavhengig av alder) 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 gis opp til minimum 75 års alder. Ved alder over 70–75 år må det vurderes helhetlig nytte ut i fra komorbiditet og forventede leveutsikter.

Man må ha lav terskel for sensitiv hormonanalyse (østradiolanalyse), hvis det foreligger tvil om menopausal status. I tråd med retningslinjer godkjent av NBCG og Tannlegeforeningen (se https://nbcg.no/retningslinjer/ – Informasjon om tann- og kjeveproblemer og bisfosfonatbehandling) skal det gjøres målrettet tannlegeundersøkelse med problemstilling «undersøkelse før oppstart av bisfosfonat», før zoledronsyre oppstartes. Dersom det foreligger aktive tannproblemer eller det er planlagt tannkirurgi bør ikke zoledronsyre gis før behandlingen er avsluttet. 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. Blodprøver anbefales minst 1 gang i året. Det anbefales ikke å gi zoledronsyre hvis kreatininverdien er over 1.5 ganger øvre normalverdi (296). Det henvises til Felleskatalogen for detaljerte retningslinjer for bruk og dosereduksjoner.

7.4 Oversikt over anbefalt adjuvant behandling

Basert på overstående gjennomgang anbefaler NBCG adjuvant systemisk behandling i tråd med følgende tabellariske oversikter (kfr også spesifikasjoner/kommentarer) delt opp etter om genekspresjonstest er utført eller ikke:

7.4.1 Anbefaling for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status hvor genekspresjonstest er utført

Retningslinjer for adjuvant systemisk behandling av pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status når Prosigna test foreligger (godkjent 14.11.18)

Hovedgruppe	Prosignatest*	Ytterligere subgruppering	Generell terapianbefaling**	Grunnlag for eventuell vurdering av annet terapivalg (eskalering eller de-eskalering)**
HR+ HER2-	Luminal A ROR low (0-40)	pT1a-b	Ingen behandling	
		pT1c	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Ingen behandling kan vurderes ved histologisk grad 1 og lav absolutt ROR score. ER ekspresjonen vil nesten alltid være høy for LumA subtype. Dersom denne likevel er lav, vurder behandlingsalgoritme for «LumB ROR Intermediate»
		pT2	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• ER ekspresjonen vil nesten alltid være høy for LumA subtype. Dersom denne likevel er lav, vurder behandlingsalgoritme for «LumB ROR Intermediate»
	Luminal A** ROR intermediate (41–60)	pT1a-b	Ingen behandling	
		pT1c	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• ER ekspresjonen vil nesten alltid være høy for LumA subtype. Dersom denne likevel er lav, vurder behandlingsalgoritme for «LumB ROR Intermediate»
		pT2	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• EC90 x 4 → endokrin behandling kan vurderes ved kombinasjonen av histologisk grad 3, høy absolutt ROR score og stor tumorstørrelse innenfor kategorien
	Luminal B** ROR intermediate (41–60)	pT1a-b	**ER≥50 %:** Endokrin behandling **ER<50 %**: Vurder EC90 x 4 → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved pT1a pN0 tumores
		pT1c	**ER≥50 %:** Endokrin behandling **ER<50 %**: EC90 x 4 → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• Ved ER<50 %: EC90 x 4 → taxan → endokrin behandling kan vurderes ved kombinasjonen av histologisk grad 3 og høy absolutt ROR score innenfor kategorien eller ved svært lav ER ekspresjon
		pT2	**ER≥50 %:** EC90 x 4 → endokrin behandling **ER<50 %**: EC90 x 4 → taxan → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• Ved ER≥50 %: Endokrin behandling kan vurderes ved kombinasjonen av histologisk grad 1–2, lav absolutt ROR score og liten tumorstørrelse innenfor kategorien
	ROR high (>60)	pT1a-b	**ER≥50 %:** Endokrin behandling **ER<50 %**: EC90 x 4 → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• Ved ER≥50 %: EC90 x 4 → endokrin behandling kan vurderes ved kombinasjonen av grad 3, høy absolutt ROR score og stor tumorstørrelse i kategorien • Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved pT1a pN0 tumores
		pT1c	EC90 x 4 → taxan → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	
		pT2	EC90 x 4 → taxan → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	

* I noen få tilfeller vil molekylær subtype for HR+HER2-svulster være «Basal»- eller «HER2enriched», adjuvant behandling vil da følge ROR score og Luminal B subtype.

** Alder og absolutt ER ekspresjonsnivå kan gi grunnlag for individuell vurdering av behandlingsvalg. Dersom absolutt ROR score er meget nær cut-off verdier for ROR risk klassifiseringen (low/intermediate/high) kan det gi grunnlag for individuell vurdering av behandlingsvalg.

7.4.2 Anbefaling for pasienter hvor det ikke er indikasjon for genekspresjonstest eller det ikke foreligger

Oversikt NBCGs retningslinjer for adjuvant systemisk behandling. *Gjelder fra 01.02.18*

Hoved-gruppe	Subgruppering ved undersøkelser av tumor	Ytterligere subgruppering	Generell terapianbefaling	Grunnlag for annet terapivalg
HR+ HER2-	Lum A-liknende* * Følgende karakteristika: Lav proliferasjon, G1-2, HR>50 %, og HER2-	pT1a-b pN0	Ingen behandling	
		pT1c pN0 grad 1	Ingen behandling	
		pT1c grad 2 pN0 pT2pN0 pT1-2pN1	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Tumorstørrelse og omfang av lymfeknutemetastaser kan gi grunnlag for kjemoterapi (EC90 x 4)
		pN2-3	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Spesielt omfattende lymfeknutemetastasering sykdom kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan
	LumB-liknende* * Følgende karakteristika: høy proliferasjon og G2-3 eller HR<50 %	pT1a-b pN0	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Lav HR positivitet eller høyere proliferasjongrad kan gi grunnlag for kjemoterapi (EC90 x 4) Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores
		pT1c-pT2 pN0 pT1-2pN1-3	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Høyere proliferasjongrad og/eller mange lymfeknutemetastaser kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan
HR+ HER2+		pT1pN0	Taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores Spesielt høy risikoprofil kan gi grunnlag for EC90 x 4 → taxan/trastuzumab
		Alle andre	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	
HR- HER2+		pT1pN0	Taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores Spesielt høy risikoprofil kan gi grunnlag for EC90 x 4 → taxan/trastuzumab
		Alle andre	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status	
HR- HER2-			EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved postmenopausal status	Lav proliferasjongrad og histologisk grad kan gi grunnlag for å utelate taxaner Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores

Se spesifikasjoner/kommentarer på neste side.

Spesifikasjoner/kommentarer til retningslinjene

Metastaseutredning: Lymfeknute-positive pasienter som enten er HER2 positive eller trippel negative bør metastasescreenes, dersom dette ikke nevneverdig forsinker 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).

Vurdering av proliferasjon og Luminale subtyper: Ki67 proliferasjonsindeks (estimeres som % Ki67 positive celler i hot spot) kan i tillegg til histologisk grad bidra til å skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper av brystkreft (ER positive subtyper). Ki67 kan også benyttes for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ brystkreft. Ki67 score bør tolkes i lys av lokale laboratorieverdier, hvor median Ki67 verdi ved laboratoriet kan benyttes som et utgangspunkt for å definere arbitrære grenser for klart høy eller klart lav proliferasjonsgrad. I henhold til St Gallen Consensus guidelines vil for eksempel en hormonreseptor positiv svulst analysert ved et laboratorium som har en median Ki-67 score på 20 %, kunne vurderes som klart høy proliferasjonsgrad ved verdier ≥30 %, mens verdier ≤ 10 % anses klart lav. For verdier av Ki67 mellom klart lav eller klart høy Ki67, bør vurderingen av høy eller lav proliferasjonsgrad og skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper vurderes ut i fra helheten av de analyser som er tilgjengelig. Grad 3 og klart forhøyet proliferasjonsgrad taler for større nytte av intensivert kjemoterapi i form av 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling.

Genprofiltester (hvis tilgjengelig; primært i form av Prosigna test, alternativt Oncotype Dx eller Mammaprint) anbefales benyttet til å vurdere bruk av kjemoterapi for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status da slike tester gir sikrest prognostisk (og prediktiv) informasjon med lav interlaboratorievariabilitet. Der det benyttes Prosigna test, se egne oversikt over behandlingsbeslutning.

Endokrin behandling

Endokrin behandling premenopausale: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 for en startperiode på 5 år dersom ikke noen av faktorene nevnt nedenfor er til stede*, som tilsier bruk av ovariefunksjonsuppresjon i kombinasjon med tamoxifen eller aromatasehemmer*. Etter 5 år bør kvinnene motta videre adjuvant behandling basert på menopausal status på følgende måte:

1. Hvis kvinnen på det tidspunktet er pre- eller perimenopausal eller har ukjent menopausal status eller det ikke kan bestemmes, bør det fortsettes med tamoxifen i ytterligere 5 år dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette.
2. Hvis kvinnen er sikker postmenopausal, bør kvinnen tilbys skifte til aromatasehemmer i 5 år, subsidiært fortsette med tamoxifen i ytterligere 5 år dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette.
3. Pasienter som har benyttet tamoxifen i mindre enn 5 år og som er vurdert å være postmenopausale kan skifte til aromatasehemmer i 5 år på et tidligere tidspunkt.

* Ovariefunksjonsuppresjon (OFS) med goserelin anbefales til pasienter under 35 år (ved høy risikoprofil kan det være individuelt grunnlag for å gi goserelin også ved alder over 35 år, men effekten reduseres gradvis med økende alder), og ut i fra risikoprofil hos pasienter over 35 år som

etter kjemoterapi fremdeles menstruerer eller gjenvinner menstruasjon i løpet av 8 måneder. Dette skal kombineres med tamoxifen eller aromatasehemmer (AI). Pasienter som er klart overvektige bør få tamoxifen. Dersom AI velges er det viktig å monitorere hormonstatus for eventuelt å oppdage inadekvat OFS (tilsier i så fall bruk av tamoxifen). Obs bivirkninger! Pasientene må få god oppfølgning.

Endokrin behandling ved postmenopausal status: NBCG anbefaler oppstart av aromatase-hemmer som første valg, hvor pasientpreferanse, risikovurdering og toleranse kan påvirke behandlingsvalget eller endringer underveis. Følgende behandlingsmuligheter er anbefalt:

1. Aromatasehemmer i 5 år. Foreliggende data gir ikke generelt grunnlag for utvidet behandling etter 5 år med aromatasehemmer. Men enkelte pasienter med høy risikoprofil, sterk hormonreseptorpositivitet og god toleranse kan vurderes for videre aromatasehemmerbehandling i 2–5 år.
2. Aromatasehemmer i 2–3 år etterfulgt av tamoxifen i 2–3 år.
3. Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært (av medisinske eller pasientrelaterte årsaker): Tamoxifen i 2–5 år etterfulgt av aromatasehemmer i 5 år hvor grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi.
4. Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært og aromatasehemmer ikke er ønsket benyttet: tamoxifen i 10 år hvor grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi.
5. Der det er startet opp aromatasehemmer men det på grunn av medisinske eller pasient-relaterte årsaker er skiftet til tamoxifen før 2 års behandling med AI er gjennomført: tamoxifen til totalt 10 års endokrin behandlingstid, hvor grunnlaget for endokrin behand-lingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi.

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

Bentetthetsundersøkelser ved bruk av AI eller unge kvinner som benytter goserelin: 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 pasienter med postmenopausal status som skal gjennomføre systemisk adjuvant behandling. Tannstatus bør vurderes før oppstart av behandlingen.

Kjemoterapi/immunterapi

EC90 (epirubicin 90 mg/m^2 + cyklofosfamid 600 mg/m^2) gis hver 3. uke. Det gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier.

Ved indikasjon for taxan: Docetaxel 100 mg/m^2 hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m^2 hver uke x 12. Ved bruk av docetaxel gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier.

Ved HER2 positiv status og indikasjon for kjemoterapi: Trastuzumab (Herceptin) infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart ca 3 uker etter avsluttet EC90 og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Gi trastuzumab parallelt med taxan. Gjør LVEF måling før oppstart av EC90, 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 leveutsikter – og individuell tilpasning kan være nødvendig.

Strålebehandling (for pasienter som ikke gjennomgår neoadjvuant behandling): Aktuelt hvis
1. operert brystbevarende,
2. ikke fri margin etter ablatio, eller
3. pN1(>2 mm)-pN3.

Ved indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi ved 1.–2. EC kur hvis 4 EC90 er planlagt, ved skifte til taxan dersom 4 EC90 etterfulgt av taxan er planlagt. Dersom det ikke er indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi umiddelbart.

7.5 Alternative adjuvante behandlingsregimer

Det er publisert en adjuvant studie som viser helt sammenlignbare resultater ved bruk av TAC (docetaxel 75mg/m^2 – doxorubicin 50mg/m^2 – Cyclofosfamid 500 mg/m^2) som ved bruk av AC x 4 (doxorubicin 60/cyclofosfamid 600 mg/m^2) etterfulgt av docetaxel (100 mg/m^2) x 4 (306). 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 carboplatin i adjuvant behandling som inkluderer trastuzumab (TCH) kan gjøres med redusert hjertetoksisitet og samtidig med god effekt på sykdomsfri overlevelse (217).

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/m^2 + 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.

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

Spesifikasjon av EC kur – dosering

Stoff	Dose mg/m^2	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
Epirubicin	90	100 ml glukose 50 mg/ml	3–10 min	1
Cyklofosfamid	600	100 ml glukose 50 mg/ml	3–10 min	1

Dosen av cyclofosfamid 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 (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

Premedikasjon:

- Dexametason 8 mg eller metylprednisolon 32 mg p.o. minst 2 timer før kur de første 2 kurene. Dersom ingen reaksjon gis halvert dose de neste 2 kurer.
- Dersom ingen reaksjon seponeres dexamethason/metylprednisolon deretter.
- Antihistamin gis i tillegg som premedikasjon (for eksempel cetirizin 10 mg p.o. minst 1 time før kur), samt ranitidin 150 mg p.o. minst 1 time før kur.

7.5.2 Bivirkninger – overvåking og håndtering av disse

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:

- I tråd med EORTC retningslinjene for bruk av G-CSF anbefales G-CSF som primær-profylakse ved adjuvant behandling som gir minst 20 % risiko for febrile neutropenier (det vil si EC90, docetaxel). Ut over dette vil eventuell primærprofylakse kunne gis etter individuell medisinsk vurdering av risiko for febrile neutropenier (307).
- Nederste akseptable grense for å gi kur uten G-CSF er *neutrofile granulocytter* 1.0×10^9/l.
- Ved verdier under 1.0 vil oftest kur kunne gis med tillegg av G-CSF. Er det grunner som taler i mot (meget lave neutrofile/usikkerhet om neutrofile granulocytter er stigende), 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 granulocyttverdier $\geq 0.7 \times 10^9$/l. Det gis ikke G-CSF ved ukentlige kurer. Dersom kur må utsettes bør pasienten vurderes på nytt etter 1–3 dager.

Trombocytopeni

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

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 gir kvalme og brekninger hos minst 50 % av pasientene. Symptomene kan komme fra 1 til flere timer etter infusjonen. Kombinasjonen av NK1 og 5HT3-reseptorblokkere er idag standard antiemetisk behandling i forbindelse med EC – 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 midler-tidig, 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.

Bruk av kjølehansker/votter/hette

Ved alvorlige bivirkninger under adjuvant docetaxel som tilsier bruk av kjølevotter/hansker bør det vurderes skifte til paklitaxel. Ut over dette aksepteres bruk av kjølevotter og hansker ved adjuvant behandling. NBCG anbefaler ikke bruk av kjølehette på det nåværende tidspunkt.

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 3+) som tilfredsstiller de gjeldende kriterier for å gi adjuvant kjemoterapi. Antracyclinholdig (EC) kjemoterapi skal være avsluttet når trastuzumab oppstartes.

Hvem skal IKKE skal ha trastuzumab adjuvant

Pasienter som oppfyller ett av de følgende kriterier:

- HER2 negative tumores
- Kumulativ Epirubicindose overstiger 720 mg/m^2. (Det vil ikke skje hvis pasienten er behandlet i henhold til NBCG's anbefalinger (kumulativ dose 360 mg/m^2).
- Alvorlig hjertesykdom som for eksempel dokumentert hjertesvikt, høy risiko for ukontrollerte arrytmier, medisinkrevende 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 10^9/L
  - Trombocytter < 100 x 10^9/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

Behandlings-/kontrollopplegg – trastuzumab

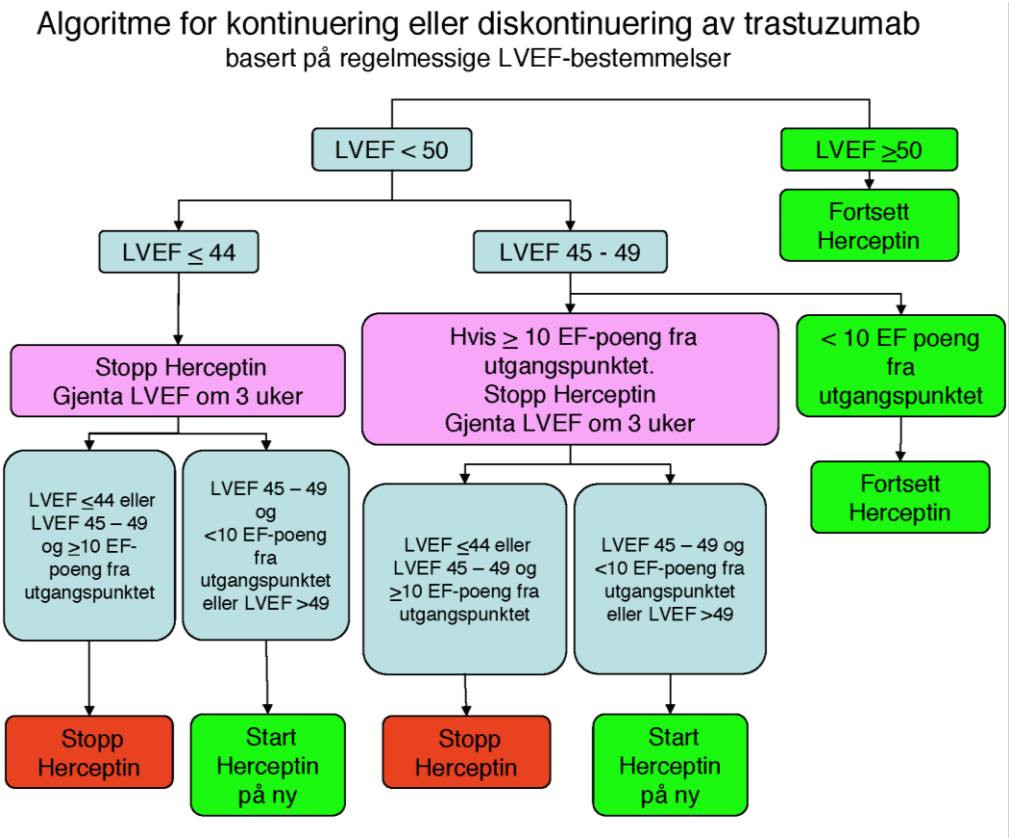
Behandlingen begynner vanligvis 3 uker etter siste adjuvante EC kur og gis samtidig med taxanbehandlingen som kombinasjonsterapi. Hvis LVEF <50 %, avventes oppstart av trastuzumab og en ny MUGA eller Echo gjøres etter 3–6 uker. Etter avsluttet taxanbehandling fortsetter behandlingen med trastuzumab som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

Ved intravenøs trastuzumab-behandling gis første infusjon med trastuzumab i loadingdose 8 mg/kg. Deretter gis kur hver 3. uke i en dose på 6 mg/kg. Ved subcutan trastuzumab-behandling gis 600 mg som fiksert dose. 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 ≥ 1.0 x 10^9/l.

MUGA-scan/Ekkocardiografi gjøres hver 12 uke. Justering i behandlingsopplegget som følge av denne undersøkelsen skjer i henhold til følgende behandlingsalgoritme: https://nbcg.no/behandlingsskjemaer/medikamentell-behandling/.

De fleste cardiale hendelser kommer i løpet av 1. året. Det oppfattes at man har så få hendelser senere at gevinsten er svært liten ved lenger monitorering hos pasienter som har normal LVF ved endt behandling (vanligvis avsluttes monitoreringen etter endt behandling). Det er likevel viktig med god informasjon til pasienter og fastleger slik at en har lav terskel for å undersøke LVEF ved symptomer som kan ha kardial årsak i etterkant av behandlingen. Ekstra påpasselig bør en være hos pasienter som også mottar antracyclinbehandling og hos pasienter som har hatt eller er disponert for hjertesykdom.

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



Spesielle forhold ved cardiovasculære risikofaktorer eller lav men normal LVEF

LVEF gjøres rutinemessig før EC90 oppstartes hos alle HER2-positive pasienter. Antracyclin-holdig kjemoterapi kan forårsake permanent skade på hjerte. Trastuzumab-behandlingen kan påvirke LVEF i etterkant av denne behandlingen. Det bør derfor vises forsiktighet ved LVEF rett over nedre normalområde før EC90 oppstartes eller ved cardiovasvulære 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 LVEF monitorering (for eksempel etter 2 kurer).

7.6 Neoadjuvant behandling

Neoadjuvant behandling innebærer systemisk behandling før lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling). I mange tilfeller inkluderer neoadjuvant behandling bruk av kjemoterapi. For utvalgte pasienter kan primær endokrin behandling være et alternativ til kjemoterapi.

Følgende faktorer bør være på plass for å gjennomføre neoadjuvant behandling: Gode og detaljerte behandlingsforløp med komplett multidisiplinært team er av stor betydning for kvalitet i den neoadjuvante behandling. Multidisiplinær tilnærming inkluderer tilstedeværende kompetanse i form av onkolog, BDS med tilstrekkelig MR kapasitet og kompetanse for å vurdere tumor respons og gjenværende tumorvev etter neoadjuvant behandling, biopsimulighet, logistikk for innleggelse av klips, både kirurgisk og plastikkirurgisk miljø som behersker og har tilstrekkelig erfaring både for vurderinger av BCT mulighet etter neoadjuvant behandling, samt primære rekonstruksjonskompetanse. Konferer i tillegg pkt. 7.2.

Det er fremdeles ønskelig at neoadjuvant behandling av lokalavansert brystkreft gjøres ved de regionale sentra som per i dag gjennomfører slik behandling. Dette er begrunnet i at det fremdeles er behov for erfaring med den radiologiske diagnostikk underveis i behandlingen i forhold til beslutninger om valg av brystbevarende behandling, samt for å få etablert kirurgisk kvalitet og kunnskap knyttet til denne behandlingen hos pasienter med lokalavanserte cancere som er i den høyeste risikogruppen m.t.p. tilbakefall. Denne erfaringen ved regionsykehusene er viktig for å gi oss bedrede fremtidige retningslinjer for alle sykehus.

7.6.1 Lokalavansert brystkreft

Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som cT3 eller cT4 og/eller brystkreftsykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasering (cN2-3), 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 cT3 svulster synes å ha en vesentlig bedre prognose enn pasienter med cT4 svulster.

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.

Responsraten ved bruk av kjemoterapi i denne 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» regimer (tilsvarende det man ser ved metastatisk sykdom), men også mildere kjemoterapiregimer kan gi en høy responsrate.

Status for neoadjuvant kjemoterapi ved stadium III – oppsummering

- 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.

- 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) (308).

7.6.2 Retningslinjer for behandling av lokalavansert brystkreft

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 EC90 x 4 etterfulgt av taxan (+/- HER2 rettet behandling) i 12 uker uavhengig av grad av respons på EC. Men progresjon/manglende effekt av EC eller taxan underveis i behandlingen skal føre til endringer i behandlingsopplegget.

Studier taler for at non-respondere på antracyklinholdig kjemoterapi gir redusert mulighet for effekt av regime 2 (inkludert taxan). Men likevel er det pasienter som responderer ved et skifte av behandling. Respondere på antracyklin taler for respons på regime 2 (taxan). Det er ikke påvist bedret overlevelse/effekt av å gi kjemoterapi ut over antracyklin + taxan, men behandling av pasienter med BRCA1/2 mutert brystkreft har spesiell sensitivitet for platinum cellegift (pga. mangelfull evne til DNA reparasjon grunnet defekt homolog rekombinasjon ved dobbeltrådbrudd). Flere kliniske studier har vist økt patologisk komplett respons (pCR) ved BRCA mutert og/eller trippel negativ brystkreft behandlet med neoadjuvant platinum cellegift (309-312).

St. Gallen Consensus 2015 (102) og tyske AGO guidelines anbefaler nå platinum cellegift i neoadjuvant behandling av pasienter med BRCA mutasjonsbærertilstand. NBCG har også valgt å inkludere bruk av platinum i tillegg til standard neoadjuvant kjemoterapi i denne situasjonen (legges til paclitaxelbehandlingen som carboplatin AUC 6 hver 3. uke).

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) (313).

Taxan skal gis i kombinasjon med trastuzumab til HER2 positive pasienter. Som følge av en ca. 60 % økning i pCR i NeoSphere studien ved å legge 12 ukers pertuzumab-behandling til trastuzumab og

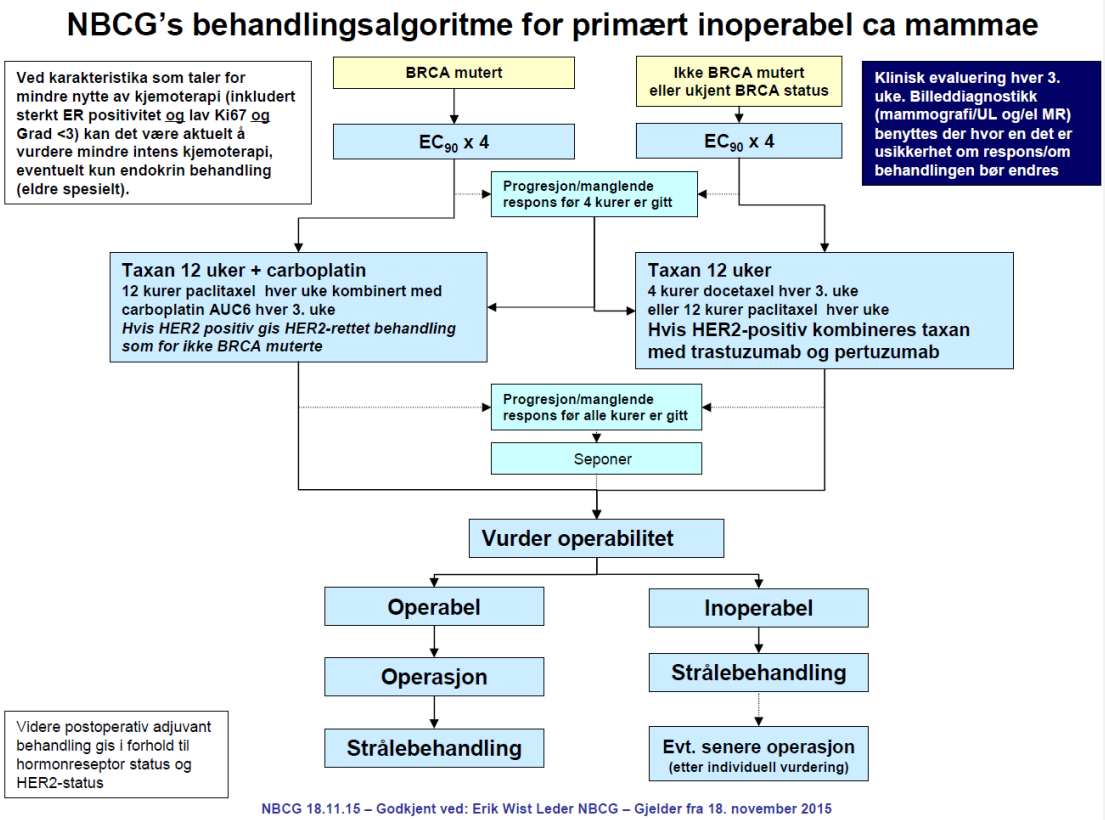
taxan, har denne kombinasjonen blitt godkjent av FDA (i 2014) som neoadjuvant behandling. Senere er det publisert data for progresjonsfri overlevelse og sykdomsfri overlevelse fra denne studien (sekundære endepunkter), som viser at pasienter som mottok pertuzumab hadde 86 % 5 års progresjonsfri overlevelse sammenlignet med 81 % for trastuzumab/taxan ((HR 0.69; 95 % CI 0.34–1.40), og pasienter som oppnådde pCR (uavhengig av behandlingsarm) hadde lenger progresjonsfri overlevelse enn de som ikke oppnådde dette (HR 0.54;)5 % CI 0.29–1.00) (eksplorativ analyse). Studien var ikke dimensjonert for å gi overlevelsesresultater med smale konfidesintervaller (314). Resultater ved bruk av pertuzumab i adjuvant situasjon viser overlevelsesgevinst (Aphinitystudien), som først og fremst viser seg for lymfeknute positive og/eller ER negative (315). Resultatene underbygger betydningen av bruk av pertuzumab spesielt hos høyrisikopasienter som vanligvis er kandidater for neoadjuvant behandling (betydelig effekt på pCR) – hvor overlevelseskurvene (i NeoSphere) blir understøttet av Aphinity. Pasienter med store tumores eller omfattende lymfeknutemetastaser (eller ER negative med T2 tumores) bør tilbys (neo)adjuvant behandling som inkluderer pertuzumab.

Det anbefales NBCG å benytte kombinasjonen av taxan, trastuzumab og pertuzumab som del av den neoadjuvant behandling. St. Gallen konsensus 2015 og 2017 angir også denne behandlingskombinasjonen som den foretrukne neoadjuvante behandlingsopsjon. Grunnlaget er optimal downstaging av store svulster før kirurgisk behandling og en sammenheng mellom pCR og overlevelse (316;317).

Responsevaluering skal gjøres regelmessig under behandlingen.

Planlegging av lokal behandling: Se kapitlene om kirurgisk behandling og om strålebehandling.

Forslag til behandlingsalgoritme:



7.6.3 Pasienter med T2 svulster

Det kan være vanskelig å vurdere om en pasient har en svulst som skal klassifiseres som cT2 eller cT3. Vurdering av neoadjuvant behandling kan være aktuell selv om det til slutt konkluderes med cT2 som T stadium. St. Gallen konsensus har også åpnet for bruk av neoadjuvant behandling av T2-svulster, spesielt ved HER2 positive eller trippel negative (280). I tråd med dette åpnes det opp for neoadjuvant behandling av disse pasientene. Behandlingen kan også foregå på de sykehus som innehar kompetanse, men som ikke tidligere har hatt ansvar for neoadjuvant behandling – se anbefalinger innledningsvis i kapitlet (pkt. 7.2).

Fordelene med også å behandle pasienter med T2 svulster preoperativt er:

1. Prospektivt å kunne evaluere effekt av behandlingen og eventuelt endre den.
2. Å kunne de-eskalere kirurgi, dvs øke andel BCT med små inngrep og å redusere antall axilledisseksjoner. Det presiseres behovet for merking av tumor før oppstart neoadjuvant behandling.
3. Deltagelse i kliniske studier oppfattes som viktig ved neoadjuvant behandling, også ved T2-svulster.

Man har per i dag ikke evidens for å si at neoadjuvant behandling bedrer prognosen, sammenlignet med adjuvant behandling, men det gir mulighet for å kunne monitorere effekt av terapi og ved manglende respons grunnlag for å endre behandlingen. Neoadjuvant behandling krever at den faglige kompetansen hos alle i det tverrfaglige temaet er høy (patologidiagnostikk, radiologi, kirurgi, onkologi; konferer innledningsvis i kapitlet). Ved neoadjuvant behandling av T2-svulster vil man hos langt flere av pasientene ha behov for gjentatte MR mamma-undersøkelser underveis i behandlingen for å monitorere behandlingseffekt da svulstene oftere ikke er palpable, sammenlignet med T3/T4 svulster.

Den neoadjuvante behandling som anbefales er samsvarende med det som er beskrevet i avsnittet om lokalavansert brystkreft.

Planlegging av lokal behandling: Se kapitlene om kirurgisk behandling og om strålebehandling.

8 Fertilitetsbevarende tilbud ved brystkreft

8.1 Hensikt og omfang

Hensikten er å beskrive aktuelle fertilitetsbevarende tiltak for brystkreftpasienter i reproduktiv alder.

Anbefalingene gjelder for onkologer, kirurger og gynekologer som vurderer pasienter med nylig diagnostisert brystkreft.

8.2 Ansvar

Anbefalingene er utarbeidet av en arbeidsgruppe nedsatt av NBCG. Dokumentet forvaltes av Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med autologt ovarialvev (ovarialvevsbanken).

8.3 Risiko for nedsatt fertilitet ved brystkreft

Fertiliteten hos de fleste kvinner som har vært behandlet for brystkreft er redusert (318). Årsaken er sammensatt, men kreftbehandling er en viktig faktor. Cyklofosfamid, som tilhører gruppen alkylerende cellegifter, er særlig kjent for å gi risiko for infertilitet, og dette middelet benyttes i flere kombinasjonsregimer for pasienter med brystkreft. Vær oppmerksom på at man mangler dokumentasjon om effekten av nyere behandlingsregimer (319-321).

Tabellen viser forekomst av kjemoterapi-assosiert amenoré ved vanlige behandlingsregimer (322). De fleste studier har undersøkt amenoré som primært endepunkt, som er et unøyaktig mål for å estimere forekomst av infertilitet og sterilitet.

Tabell 8.1

The rate of chemotherapy-related Amenorrhea Associated with standard chemotherapy regimens

Chemotherapy	Age ≤30 y	Age 31–35 y	Age 36–40 y	Age >40 y
CMF[50,a]	19 %	30–40 %		80–95 %
CMF[14,a,b]	40 %			76 %
CMF[14,a]	4 %		50 %	86–100 %
CEF[51]	47 %			80–100 %
A-containing[14]	0 %	33 %		96–100 %
AC[12]	13.9 %		68.2 %	
AC-T[12]	9–13 %		65–73 %	
AC-T +/– H [15]	9–20 %	19–47 %	21–61 %	No data
AC-TH[12]	0–14 %		56–67 %	
TH[18]	28 %			

Abbreviations: A, doxorubicin; AC, doxorubicin/cyclophosphamide; CEF, cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil; CMF, cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil; H, trastuzumab; T, paclitaxel; TH, paclitaxel/trastuzumab.

a Either these data reflect combinations of cyclophosphamide administration raute (intravenous vs oral) and duration, or those specifics are not available.
b AII patients treated with CMF for at least 3 months.

8.4 Pasientinformasjon

Pasienten må få individuelt tilpasset informasjon om forventet fertilitetstap og mulige behandlingsalternativer. Rask henvisning til fertilitetsspesialist og grundig diskusjon av fordeler og

ulemper ved mulige alternativer øker pasienttilfredsheten. Kreftpasienter kan ha urealistiske forventninger til behandlingsresultater (323).

Informasjonsmateriale for pasienter om fertilitet etter kreftbehandling er tilgjengelig på internett. Informasjon om nedfrysing av ovarialvev er tilgengelig på nettsidene til Oncolex.

8.5 Regelverk

Nedfrysing av egg, embryo eller eggstokkvev er ikke en rettighetsbehandling etter pasientrettighetsloven § 2-1 b, bestemmelser om rett til nødvendig helsehjelp. Tilgang til nedfrysing av egg, embryo eller eggstokkvev reguleres i bioteknologiloven.

Nedfrysing av befruktede egg er kun aktuelt når pasienten tilfredsstiller lovens krav om assistert befruktning, dvs paret er gift eller samboere i ekteskapslignende forhold; paret er medisinsk og psykososialt egnet med hensyn til omsorgsevne og det fremtidige barnets beste. Nedfryste embryo kan oppbevares i 5 år uten mulighet til forlengelse.

Lagrede ubefruktede egg og lagret eggstokkvev kan bare oppbevares så lenge hensynet til kvinnen som har avgitt materialet, tilsier det og det kan anses medisinsk forsvarlig, i praksis til kvinnen er 42 år gammel.

Lagrede egg, embryo og eggstokkvev kan kun settes tilbake til kvinnen som har avgitt vev. Ved pasientens død skal materialet destrueres.

8.6 Behandlingsalternativer for å forebygge tap av fertilitet

Kjemoproteksjon med GnRH agonist. Kontinuerlig behandling med GnRH agonist analoger supprimerer eggstokkens funksjon og kan forebygge tap av ovarialreserve. To studier har vist beskyttende effekt (PROMISE og POEMS). Behandling med GnRH agonist i POEMS studien (Pasienter med hormonreseptor-negative brystkreftsvulster) økte fødselsraten etter kjemoterapi fra 11 % til 21 %. I PROMISE studien (80 % pasienter med hormonreseptor-positive brystkreftsvulster) ble forekomst av tidlig menopause redusert fra 25,9 til 8,9 % med GnRH agonist (324-326).

Behandlingen bør starte 1–2 uker før oppstart av kjemoterapi og gis under kjemoterapiperioden. Kvinner som har en hormonreseptor positiv sykdom bør fortsette med GnRH agonist sammen med tamoksifen eller aromatasehemmer (se NBCG retningslinjer). Anbefalt regime er goserelin 3.6 mg hver 4. uke. Behandlingen igangsettes av av onkologisk avdeling der pasientens kreftsykdom behandles. Oppstart med GnRH agonist må avventes hvis pasienten skal til nedfrysing av egg eller eggstokkvev.

Nedfrysing av ubefruktede egg. Pasienten må gjennomgå gonadotropinstimulering med FSH for å øke antall modne oocytter som kan høstes ved transvaginal ultralydveiledet punksjon. Gonadotropinstimulering varer ca 7–14 dager og medfører en kortvarig økning i serum østradiol (ca tidobling; toppkonsentrasjon 1–20 nmol/l; referanseverdier i follikkelfase 0,09–0,21 nmol/l).

Pasienten gis antiøstrogen eller aromatasehemmer under hormonstimulering (tamoksifen 40 mg daglig eller letrozol 2,5 mg daglig; off-label foreskriving, unntak må begrunnes i pasientjournalen). Ovulasjonsinduksjon med hCG bør unngås. Hormonstimulering med samtidig antiøstrogen antas å være trygg og gir ikke økt risiko for tilbakefall (327). I en vanlig behandlingssyklus høstes 10–15 oocytter som fryses ned ved vitrifisering. Det er begrenset

erfaring med nedfrysing av oocytter i Norge. Publiserte data viser at for å oppnå et svangerskap, må det fryses 12 oocytter når kvinnen er 30–36 år og 30 oocytter når kvinnen er 36–39 år (328). Behandlingen kan utføres ved Reproduksjonsmedisinsk seksjon, OUS.

Nedfrysing av befruktede egg. Behandlingen innebærer gonadotropinstimulering som beskrevet ovenfor, uttak av egg, befruktning utenfor kroppen og langtidslagring av befruktede egg. Behandlingen er godt etablert ved flere fertilitetsklinikker, kumulativ fødselsrate etter ett forsøk med nedfrysing antas å være ca 20–25 %. Behandlingen kan utføres ved alle fertilitetsklinikker. Vær oppmerksom på stengetid rundt høytider og i fellesferien.

Nedfrysing av ovarialvev. Prosedyren innebærer unilateral ooforektomi og langtidslagring av eggstokkvev. Prosedyren er utprøvende. Det er født to friske barn i Norge etter tilbakesetting av nedfrosset og opptint eggstokkvev (329), og ca. 50 på verdensbasis. Risikoen for kontaminering av vev med mikrometastaser ansees som liten ved brystkreft. Vær oppmerksom på at unilateral ooforektomi kan redusere spontan fertilitet (330), og nedfrysing av eggstokkvev kun anbefales ved høy risiko (> 50 %) for kjemoterapi-indusert sterilitet. Samlet suksessrate etter tilbakesetting av eggstokkvev er usikker. Ved Rigshospitalet i Købehavn, har 10 av 32 kvinner født barn etter autotransplantasjon av eggstokkvev (331).

8.7 Vurderingskriterier

Alder – viktigste vurderingskriterium, bestemmer risiko for fertilitetstap og mulig gevinst av fertilitetsbevarende behandling.

Sivilstatus – nedfrysing av befruktede egg er kun aktuelt hos kvinner som er gifte eller samboere i ekteskapslignende forhold. Videre må paret være medisinsk og psykososialt egnet for å gjennomgå assistert befruktning.

Reproduksjonsanamnese – pasienter som allerede har barn med sin partner bør ikke tilbys invasiv eller utprøvende behandling.

Ovarialreserve – sammen med alder, er ovarialreserve estimert ved serum AMH (anti-müllersk hormon) eller antall antrallfollikler det viktigste vurderingskriterium. Pasienter med svært nedsatt ovarialreserve (AMH < 3 pmol/l) har redusert nytte av fertilitetsbevarende behandling. Uforholdsmessig lav AMH i forhold til alder må kontrolleres med ny test.

Histologi – histologisk type eller reseptorstatus bør ikke påvirke valg av fertilitetsbevarende behandling.

Stadium – pasienter med fjernmetastaser bør ikke tilbys fertilitetsbevarende behandling.

Adjuvant behandling – lengden av postoperativ adjuvant behandling må tas hensyn til. Man tror ikke at graviditet etter brystkreftbehandling øker risiko for tilbakefall, men det er foreløpig uavklart om det er trygt å avbryte eller forkorte eventuell hormonbehandlingen for å prøve å bli gravid.

BRCA – nedfrysing av eggstokkvev er ikke aktuelt for pasienter som er bærere av BRCA-mutasjon på grunn av stor risiko for ovarialkreft.

8.8 Henvisningsinformasjon

Henvisning sendes til:
Reproduksjonsmedisinsk seksjon, Oslo universitetssykehus

Postboks 4950 Nydalen, 0424 OSLO

Henviser må opplyse om:

- personalia
- sivilstatus
- partners personalia, hvis aktuelt
- reproduksjonsanamnese
- histologi og stadium
- BRCA-status
- serum AMH, helst også antall antralfollikler sett ved transvaginal ultralydundersøkelse
- hvis mulig, serum FSH, LH og østradiol, som bør tas på 3. syklusdag
- infeksjonsserologi for HIV, HBV, HCV og syfilis

8.9 Anbefalinger

Alle brystkreftpasienter i reproduktiv alder bør få informasjon om risiko for infertilitet og alternativer for fertilitetsbevaring.

Informasjon bør tilpasses individuelt.

Pasienten bør henvises til vurdering av fertilitetsbevarende tiltak så tidlig som mulig, helst ved første kirurgiske konsultasjon, for å få tid til slik behandling før oppstart av adjuvant kjemoterapi.

Fertilitetsbevarende behandling må ikke forsinke oppstart med kjemoterapi.

Anbefalt behandlingsmatrise ved kjemoterapi:

Alder	Sivilstatus	Nedfrysing av ubefruktede egg	Nedfrysing av befruktede egg	Nedfrysing av eggstokkvev	Suppresjon med GnRH agonist
<30 år	enslig	X			X
	gift/samboer		X		X
30–35 år	enslig	X		X	X
	gift/samboer		X	X	X
>35 år	enslig	X			X
	gift/samboer		X		X

Definisjoner
Ovarialreserve – eggstokkens gjenværende anlegg av primordialfollikler. Kan i begrenset grad estimeres med serum AMH eller antall antralfollikler ved utlralyd.

Aktuelle anbefalinger

Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update (2013) ASCO [lenke]

Fertilitetsbevaring ved malign sykdom (2014) Dansk fertilitetsselskab [lenke]

Pregnancy and breast cancer (2011) Royal College of Obstetricians & Gynaecologists [lenke]

Cryopreservation to preserve fertility in people diagnosed with cancer (2016) National Institute for Health and Care Excellence [lenke]

Fertilitetsbevarende tiltak hos kvinner med kreft (2015) Veileder for gynekologi [lenke]

Nedfrysing av ovarialvev (2012) Pasientinformasjon ved oncolex.no [lenke]

9 Brystkreft under graviditet

Brystkreft diagnostisert under graviditet forekommer sjelden og er rapportert i en frekvens av 1 per 3000 graviditeter.

9.1 Utredning

Kul/kuler i brystet under graviditet er vanskelig å tolke på grunn av forandringene i brystene som skyldes graviditeten. Dersom lege etter anamneseopptak og klinisk undersøkelse mistenker tilstedeværelse av en bakenforliggende tumor, bør pasienten utredes for å avkrefte/bekrefte en eventuell kreftdiagnose. Utredningen må gjennomføres uten at fosteret skades. Ultralyd av bryst og aksille kan ofte være tilstrekkelig for å få en diagnose. Hvis klinisk undersøkelse eller ultralydfunn gir mistanke om brystkreft bør det gjøres mammografi av begge bryst for å se etter multifokalitet og bilateral brystkreft. Stråledosen ved ordinær mammografi er svært lav/neglisjerbar og bør vanligvis ikke forhindre komplett utredning. Det anbefales å benytte grovnålsbiopsi for å få sikrest mulig nålediagnostikk. Finnålsaspirasjonscytologi (FNAC) er vanskelig å bedømme ved graviditet. (Hvis FNAC benyttes er det viktig å informere patolog om at pasienten er gravid).

Ytterligere utredning gjennomføres dersom man antar at det vil få behandlingsmessige følger. Metastaseutredning kan utføres med røntgen thorax og ultralyd lever. Ved mistanke om skjelettmetastaser kan skjelettscintigrafi med innlagt blærekateter utføres (blærekateter for å fjerne opphopning av radioaktivitet i blæren), men MR columna/bekken (eventuelt med tillegg av MR thoraxskjelett) (uten gadolinium) anbefales primært.

Det er også viktig å få vurdert fosterets alder så nøyaktig som mulig, samt vurdere/dokumentere status til fosteret før behandlingsstart.

9.2 Behandling

Brystkreft under graviditet krever et velfungerende, multidisiplinært team som har erfaring med problemstillingen og som har nært samarbeid med obstetrisk spesialavdeling. Dette gjør at behandling og oppfølging bør sentraliseres.

Kirurgisk behandling i form av mastektomi eller brystbevarende kirurgi er trygt gjennom hele graviditetsforløpet ved bruk av moderne anestesi. Kirurgisk behandling må gjennomføres med minst mulig stress for pasienten for å unngå at fosteret påvirkes; unngå hypoksi, hypotensjon, hypoglykemi, feber, infeksjon og trombose.

Under operasjonen må livmor sammentrekninger og hjertefrekvens til foster registreres. Sentinel node diagnostikk kan gjennomføres med lavdose teknesium, men uten blåfarge (metylblått), for å unngå allergisk reaksjon hos mor, noe som i sin tur kan stresse fosteret. Lavmolekulært heparin gis for å redusere tromboserisiko.

Strålebehandling etter brystbevarende kirurgi eller ved indikasjon for lokoregional strålebehandling gis etter forløsning. Det samme er tilfelle dersom det er indikasjon for strålebehandling av regionale lymfeknuteområder basert på positiv lymfeknutestatus i aksille.

Cytostatikabehandling skal ikke gis i 1. trimester på grunn av høy risiko for skader under fosterets organogenese. I 2. og 3. trimester er det ikke rapportert om økt forekomst av fosterskader, men langtidsoppfølging av barnet i samarbeid med pediater etter forløsning anbefales. Generelt kan man gi samme cytostatikaregimer som hos ikke-gravide brystkreft-pasienter. Både neoadjuvant og adjuvant behandling kan benyttes.

Antracyklinholdige regimer som doxorubicin/cyclofosfamid (AC) eller epirubicin/cyclofosfamid (EC) er trygge å benytte da disse preparatene blir filtrert av placenta. Det foreligger mindre data på bruk av taxaner under graviditet, selv om det ikke er vist alvorlige fosterskadelige effekter av denne typen cellegift. Om mulig kan derfor taxan behandlingen gjennomføres etter forløsning, slik det anbefales i de danske retningslinjene (DBCG).

Cytostatika doseres i utgangspunktet etter kroppsoverflate som for ikke-gravide, tross graviditetsforandringer som endringer i plasma- og distribusjonsvolum, metabolisering i lever, og forandring av plasma bindingsproteiner.

For å unngå komplikasjoner i forbindelse med fødselen (anemi, infeksjoner, blødning) bør det gå ≥3 uker etter siste kur før forløsning. Ved brystkreft som diagnostiseres sent i 3. trimester kan det vurderes å utsette oppstart kjemoterapi og heller fremskynde fødselen (men etter 35. uke).

Det er viktig med godt samarbeid mellom fødselslege, barnelege, kirurg og onkolog for å bestemme tidspunkt og metode for forløsning til beste for mor og barn.

Støttebehandling under cytostatika behandling
Selv om det er rapportert mindre kvalme hos gravide som får cytostatika, anbefales det å benytte noen av de samme medikamenter mot kvalme som for ikke-gravide, men ikke alle. Ondansetron kan trygt benyttes, mens aprepitant (Emend) og palonosetron (Aloxi) frarådes på grunn av mangel på data fra kliniske studier. Methylprednisolon eller hydrokortison kan også benyttes som kvalmeforebyggende, og ved profylakse mot allergiske reaksjoner dersom taxaner benyttes. Deksametason og betametason passerer placenta og bør ikke benyttes.

Bruk av G-CSF er ikke anbefalt til gravide da man fremdeles har begrenset erfaring. Dersom indikasjonen er sterk nok, det vil si at risikoen for mor og barnets helse er truet kan det forsvares brukt.

Endokrin behandling bør utsettes til etter fødsel på grunn av mulig teratogen effekt av tamoxifen (aromatasehemmer er ikke aktuelt hos denne pasientgruppen).

Målrettet «nyere» behandling som trastuzumab, lapatinib, og andre tyrosin kinasehemmere skal ikke benyttes under svangerskapet. Svulster som oppdages i graviditet er ofte HER2 positive (>40 %). Da fosterets nyreepitelceller er sterkt HER2 positive, er det stor fare for fosterskade ved bruk av HER2-rettet behandling. Tyrosin kinasehemmere er lite undersøkt i forhold til fosterskade. Det anbefales å utsette bruk av slike medikamenter til etter forløsning.

Adjuvant bisfosfonat behandling er ikke aktuelt å benytte i denne aldersgruppe.

Strålebehandling ved hjernemetastaser
Ved hjernemetastaser kan strålebehandling trygt gis under graviditet.

Forløsning

Forløsning anbefales etter 35.–37. uke (helst etter 37. uke) for å unngå barn med lunge-problemer. Eventuell videre onkologisk behandling kan starte snarlig etter forløsning.

Placenta skal undersøkes for eventuelle metastaser. Dette er sjeldent, men dersom det påvises skal barnet følges nøye opp.

Amming

Amming er kontraindisert under og de første ukene etter cellegiftbehandling. Det er heller ikke anbefalt under strålebehandling. Laktasjon hemmes med kabergolin (Dostinex) gitt innen 24 timer etter fødsel.

Oppfølgning

For å få økt kunnskap og erfaring anbefales det at mor og barn følges over lang tid. Den brystkreftspesifikke oppfølgning kan i utgangspunkt gjennomføres i tråd med vanlig kontrollopplegg, og barnet i samarbeide med pediater i 15 år.

I samråd med pasientene kan inklusjon i internasjonale studier og registre vurderes; «European Society of Gynaecological Oncology» (ESGO) (www.cancerinpregnancy.org), «German Breast Cancer Group» (https://www.gbg.de/pregnancy).

Genetisk veiledning

Pasientene bør henvises til genetisk veiledning på grunn av ung alder.

Sentrale referanser for anbefalingene: (30;332-343).

10 Brystkreft hos menn

10.1 Forekomst

Brystkreft hos menn utgjør mindre enn 1 % av all brystkreft. I 2014 fikk 24 menn brystkreft i Norge. Det har vært en svakt økende insidens de siste 10 årene. Sykdommen opptrer hovedsakelig hos eldre menn, 8 av 10 er over 60 år. Ved diagnose er tumor oftere større og har oftere lymfeknutemetastaser, enn hos kvinner.

Risikofaktorer: Menn uten barn, med nedsatt testisfunksjon, overvekt eller familiær disposisjon (20 %) synes å ha noe høyere risiko for brystkreft (344). Omtrent 10 % av brystkreft hos menn finnes hos BRCA2 mutasjonsbærere. Alle menn med brystkreft skal derfor tilbys gentest.

10.2 Biologi

Brystkreft hos menn er biologisk ikke helt lik brystkreft hos kvinner. Nesten alle tumores er infiltrerende duktale carcinom og østrogenreceptor positive. Trippel negative svulster forekommer sjelden.

10.3 Utredning

På samme måte som hos kvinner ved trippeldiagnostikk. De fleste årsaker til kul/hevelse i brystet hos menn er godartede forandringer, og det mest vanlige er gynekomasti. Mammografi har en høy sensitivitet og spesifisitet (>95 %) til å kunne skille benigne fra maligne forandringer i et mannlig bryst og anbefales som første undersøkelse hos menn >20 år. Ved klassisk funn av gynekomasti på mammografi er det ikke nødvendig med supplerende ultralyd eller vevsprøve. Ved suspekt eller usikkert funn på mammografi skal det suppleres med ultralyd og biopsi.

10.4 Behandling

Det foreligger ingen randomiserte kliniske studier vedrørende behandling av denne pasientgruppen. Av denne grunn har menn med brystkreft tradisjonelt vært behandlet etter de samme retningslinjer som kvinner med brystkreft.

Kirurgisk behandling av brystkreft kan være ablatio eller brystbevarende operasjon med sentinel node eller aksilledisseksjon etter samme retningslinjer som hos kvinner med brystkreft (345;346).

Tamoxifen er gullstandard ved systemisk adjuvant endokrin behandling (347;348). Varigheten bør være 5 år (348), men behandling i 10 år kan vurderes på individuelt grunnlag basert på risiko for recidiv og bivirkninger av behandlingen. Bivirkninger av tamoxifen hos menn kan være dyp venetrombose, katarakt, seksuell dysfunksjon, humørsvingninger, hetetokter og leggkramper. Østrogen hos menn produseres hovedsakelig ved bruk av aromatase (80 %) og for øvrig fra testiklene (20 %). Hos friske menn finner man en signifikant reduksjon av østrogen, samtidig med en økning av FSH, LH og testosteron ved bruk av aromatasehemmere (349). Økningen i testosteron kan begrense nytten av aromatasehemmere. GnRH analoger reduserer nivå av FSH, LH og testosteron. Effekten av aromatasehemmere hos menn kan være lavere enn hos kvinner. Populasjonsbaserte studier har vist redusert overlevelse hos menn behandlet med aromatasehemmere enn tamoxifen. Mangelen på komplett østradiol-

suppresjon hos menn som behandles med aromatasehemmere kan skyldes feedback loops til hypothalamus og hypofysen, og dette kan reduseres med tillegg av en GnRH analog. Hos menn som ikke bør anbefales tamoxifen (f.eks. tidligere trombose), kan en GnRH analog benyttes som adjuvant terapi, med eller uten en aromatasehemmer. I en studie på metastatisk brystkreft hos menn fant man bedre klinisk nytte med kombinasjon av AI med GnRH analoger (ikke statistisk signifikant pga små tall) (349). Kun aromatasehemmer bør ikke benyttes som standard adjuvant behandling.

Strålebehandling og kjemoterapi følger retningslinjer som for brystkreft hos kvinner. Det foreligger ingen studier med bruk av zoledronsyre adjuvant ved brystkreft hos menn, og det kan derfor ikke anbefales.

11 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling

11.1 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 påvising 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 (350;351). Men for pasienten er det viktig å føle seg ivaretatt på en trygg måte.

Forslag til kontrollopplegg etter behandling for premaligne tilstander er skissert i pkt. 5.7.

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 funksjonsreduksjoner 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.

11.2 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.

11.3 Videre etterkontroller

Pasientene bør vanligvis følges opp i 10 år etter primærbehandlingen. Kontrollopplegget gjelder for både menn og kvinner.

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 brystkreft-pasienter (351;352). 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 ablaserte pasienter. Alle pasienter bør informeres om risikoen for lokoregionalt 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 sykehus, da de oppfattes å ha mer kompliserte problemstillinger:

- Pasienter under 35 år (i hele kotrollperioden).
- Pasienter med primært lokalavanserte svulster (de første 5 år).
- Pasienter med brystkreft i relasjon til svangerskap/amming (i hele kontrollperioden).

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

11.4 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 (underøkelse 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 mammo-grafiundersøkelse. 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 endokrin behandlingen hos mange)
c) etter fem år (vurdering av seponering eller videreføring av endokrin behandlingen).

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 oppfølgningen 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 mener NBCG at følgende kontrollsystem er veiledende som minimum:

- De første 2 år: Kontroll i regi av behandlende sykehus årlig med legekonsultasjon.
- 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 legekonsultasjon.
- 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 oppfølgning i regi av fastlege.
- 10. år: Kontroll i regi av behandlende sykehus med legekonsultasjon.

For pasienter som benytter endokrin behandling bør kontrollopplegget (hyppighet) og tidspunkt hvor det kontrolleres i regi av sykehus påvirkes av hvordan den endokrine behandling forløper (toksisitet, skifter av endokrin behandling, spesielle pasientbehov, compliance).

Se «anbefalinger» under 11.3. for spesielle undergrupper som bør kontrolleres ved sykehus.

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. Mammografiprogrammet kan være ansvarlig for mammografikontrollene annen hvert år etter fylte 50 år.

B. Etter modifisert radikaloperasjon: – Årlige kontroller (ved behandlende sykehus) i 10 år, men hvor Mammografiprogrammet 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 Mammografiprogrammet. Hvis pasienten er yngre, bør det sørges for at det fortsatt tas årlige mammografiundersøkelser inntil de passerer 50 år.

Gynekologisk undersøkelse i forbindelse med bruk av tamoxifen

Den amerikanske gynekologforening har nylig oppdatert sine retningslinjer vedrørende gynekologisk oppfølgning ved tamoxifenbruk (353). NBCG og NFGO har gjennomgått anbefalingene og støtter disse. Anbefalingene har grunnlag i at det ikke er påvist økt risiko for endometriecancer ved bruk av tamoxifen hos premenopausale, kun hos postmenopausale. I tillegg har endometrieovervåking ikke vist nytteeffekt med tanke på å øke sjansen for tidlig påvisning av endometriecancer hos kvinner som tar tamoxifen (353). De viktigste momenter i denne anbefaling inkluderes i vårt handlingsprogram på følgende måte:

- Klinikere bør informere kvinner som tar tamoxifen om risikoen for endometrieproliferasjon, endometriehyperplasi og livmorkreft ved postmenopausal status. Rutinemessig gynekologisk undersøkelse med ultralyd er ikke nødvendig hos kvinner uten gynekologiske symptomer. Ved unormal vaginal blødning, blodig utflod (og lignende) bør pasienten henvises til gynekolog.

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 (352;354).

En god anamnese og en nøyaktig 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 (for eksempel MUC1 (CA 15–3), 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 stoffskifteforstyrrelser (355-358). Hypothyreose er den vanligste thyreoidea dysfunksjonen hos disse pasientene, og rammer 20–30 % av dem som har fått slik behandling (358). Også kvinner som er behandlet for brystkreft, har høyere risiko for hypothyreose sammenliknet med den generelle befolkning (359;360). Strålebehandling mot supra- og infraclavikulære lymfeknuter kan være en medvirkende årsak til dette (359;360). 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 etterkontrollopplegget 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 aktivt del i oppfølgingen av sine pasienter etter en kreftoperasjon. Man bør unngå dobbeltarbeid. Motiverte og skolerte allmennleger kan etter hvert være ansvarlig for årskontrollene.

12 Behandling av lokoregionale residiv

Lokoregionale residiv etter behandling for brystkreft kan opptre både tidlig og sent i oppfølgningen. 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 samtidige 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 lymfeknute-negativ 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 lymfeknuteresidiv, 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 lyfeknuteområder er stort sett lymfeknuteresidiver. 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 metastaserfri 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 (361-373).

Behandling av brystveggsresidiver 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 makroskopisk tumor på brystvegg. Kombinasjon av kirurgi og stråleterapi gir lavere 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 enkeltstående 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 (374-377). Ved begrenset kirurgi er det rapportert høy tilbakefallshyppighet (60–75 %). Ved seleksjon av pasienter og meget vide lokale eksisjoner eller brystveggsreseksjoner er det rapportert residivhyppighet på rundt 25 %. Ved bruk av *systemisk behandling alene* (kjemoterapi eller hormonbehandling) oppnår man sjelden varige effekter. Det er rapportert responsrater på 40–80 % i noen studier (378-381). Median varighet av respons kan forventes mellom 8–18 mnd. Systemisk behandling før lokoregional behandling kan i en del tilfeller optimalisere mulighetene for kirurgi og/eller stråleterapi, og gir dessuten mulighet for å evaluere behandlingsrepons hos den aktuelle pasient. 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 utvelgelse av pasienter med gode prognostiske karakteristika (lengre sykdomsfritt intervall, begrenset omfang, få lesjoner) (362). CALOR studien inkluderte pasienter som ble radikaloperert for lokoregionale residiv. Disse ble randomisert til «adjuvant» behandling med eller uten kjemoterapi, Det ble det funnet forbedret sykdomsfri overlevelse ved bruk av kjemoterapi ved HR negativ sykdom, mens dette ikke ble observert for HR positiv sykdom (382-384).

Regionale lymfeknuteresidiv kan gi forskjellige symptomer, slik som armødem, nevrologiske symptomer og tegn, smerte, tumor. Det kan også forekomme uten symptomer. Prognosen er bedre ved aksilleresidiv enn ved andre regionale residiv (372). 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;385), 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 lokoregionalt behandlingsvalg nr 1. Det er rapportert 5 års metastasefri overlevelse på cirka 67 % og totaloverlevelse på 77 % (385). Det er <10 % som får brystveggsresidiver. 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 (for eksempel CT thorax/abdomen/bekken, og skjelettscintigrafi/MR).

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 multimodalt behandlingsteam bestående av onkolog, kirurg, radiolog, og av og til plastikkirurg.

Brystveggsresidiv etter mastektomi

- Hvis mulig (operabilitet) kan optimal kirurgisk reseksjon gjennomføres først. Men preoperativ systemisk behandling kan vurderes i en del tilfeller og pasienten bør derfor diskuteres mellom kirurg og onkolog før kirurgi foretas (se nedenfor). Det er ønskelig å oppnå frie reseksjonskanter. Aksilleglandeltoalett 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. Dersom kjemoterapi planlegges, bør denne behandling gjennomføres før strålebehandlingen. Eventuell inkludering av aksille/infra-/supraclav-region er avhengig av lokalisasjon av residiv eller andre individuelle forhold.
- Systembehandling:
  - «Adjuvant» systembehandling bør vanligvis benyttes *hvis ikke benyttet i primærsituasjonen*. Ved hormonreseptor positive residiv kan endokrin behandling benyttes alene i mange tilfeller. Ved hormonreseptor negative residiv er det indikasjon for kjemoterapi (383).

    Dersom adjuvant behandling har vært benyttet i primærsituasjonen, er det oftest grunnlag for ny endokrin behandling ved hormonreseptor positivt residiv (eller skifte av pågående endokrin behandling hvis residiv under pågående adjuvant endokrin behandling). Ved hormonresepotor negativt residiv er det grunnlag for å vurdere kjemoterapi (type kjemoterapi etter grundig gjennomgang av onkolog). Sannsynligvis er det liten/mindre nytte av kjemoterapi hvis residiv kort tid etter initial adjuvant behandling. Det samme gjelder for endokrin behandling ved tidlige residiv under pågående endokrin adjuvant behandling.

  - Ved inoperable eller mer omfattende lokoregionale residiv bør preoperativ systemisk behandling benyttes, og dette gir også muligheten til å vurdere effekt av systemisk behandling før evt. kirurgi. 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.

Lymfeknuteresidiv

- 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 brystveggsresidiv (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 brystveggsresidiver (se ovenfor). Når lokale behandlingsformer er brukt opp, vil det være grunnlag for systemisk behandling alene.

Ved kombinasjoner av brystveggsresidiv og regionale lymfeknuteresidiv 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 aksilleglandel-toalett.
- Systembehandling:
  - «Adjuvant» systembehandling bør gis *hvis ikke tidligere gitt*, i tråd med standard retningslinjer i primærsituasjonen.
  - *Dersom adjuvant systembehandling har vært benyttet i primærsituasjonen*, er det oftest grunnlag for ny endokrin behandling ved hormonreseptor positivt residiv (eller skifte av pågående endokrin behandling hvis residiv under pågående adjuvant endokrin behandling). Ved hormonresepotor negativt residiv er det grunnlag for å vurdere kjemoterapi (type kjemoterapi etter grundig gjennomgang av onkolog). Sannsynligvis er det liten/mindre nytte av kjemoterapi hvis residiv kort tid etter initial adjuvant behandling. Det samme gjelder for endokrin behandling ved tidlige residiv under pågående endokrin adjuvant behandling.
  - Ved inoperable eller mer omfattende lokale residiv bør preoperativ systemisk behandling benyttes. 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.

13 Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling

13.1 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.

13.2 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 plagsomme 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 behandlingsopplegget. Man krever vanligvis radiologisk fremstilling av behandlingstrengende område: røntgen, skjelettscintigrafi og/eller MR ved skjelettmetastaser; CT thorax ved lungemetastaser, oftest også ved lymfeknutemetastaser/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 remineralisering 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).

For selekterte pasienter med få (1 til 2) langsomt voksende metastaser i en ellers stabil og kontrollert sykdomssituasjon kan det med bakgrunn i særskilt biologi vurderes å behandle med stråleterapi (fraksjonert eller stereotaksi) for lokal kontroll.

13.3 Medikamentell endokrin behandling

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

Ved potensielt endokrin følsom metastatisk sykdom, vil det primært 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 (386). Endokrin behandling ved hormonsensitiv brystkreft bør benyttes

uavhengig av tilstedeværelse av viscerale metastaser, med unntak av pasienter med omfattende og raskt progredierende viscerale metastaser (visceral crisis). I sistnevnte tilfelle bør cytostatika gis innledningsvis.

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 hva enten de har brukt tamoxifen adjuvant eller ikke (387). Av nyere medikamenter har anti-østrogenet fulvestrant vist effekter ved metastatisk brystkreft, også etter bruk av aromatasehemmer (388). I tillegg viser flere studier at fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer. Megestrol acetat ble benyttet regelmessig etter progresjon på tamoxifen før aromatasehemmerne ble introdusert (389). 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 steroidal aromatasehemmer (exemestane) etter non-steroidal (letrozole, anastrozole) mens det er mindre dokumentasjon for bruk av non-steroidal etter steroidal (390). I tillegg finnes det studier som viser effekter av østrogenterapi (391;392).

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 (393;394). Bolero-2 studien (fase 3) viste 7 mnd økning i progresjonsfri overlevelse (HR 0.36; 95 % CI 0.28–0.45), men totaloverlevelsen ble ikke forbedret av denne behandlingen (395). 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 eksemestan tidligere er benyttet. Legemidlet faller inn under blåreseptordningen.

Det foreligger nå resultater fra flere studier som har testet CDK4/6 hemmere (palbociclib og ribociclib) i kombinasjon med endokrin behandling. Paloma 1–2 studiene viser betydelig bedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) ved kombinasjon av palbocilib og letrozol i 1. linje metastatisk situasjon (cirka 10 mnd bedring i progresjonsfri overlevelse), mens PALOMA-3 viser bedring i PFS ved bruk av palbociclib i kombinasjon med fulvestrant etter progresjon på AI (cirka 5 mnd bedring i progresjonsfri overlevelse) (396-398). Så langt er det ikke rapportert forskjell i totaloverlevelse når letrozol har vært kombinert med palbociclib (PALOMA1-2), men for PALOMA-3 studien fant man at fulvestrant + palbociclib gav en 10 mndr. forlengelse av totaloverlevelsen i subgruppen av pasienter med endokrint sensitiv sykdom (78 % av 521 pasienter) sammenlignet med fulvestrant alene (399). Tilsvarende data som med palbociclib er også rapportert for ribociclib i 1. linje (MONALEESA-2) i kombinasjon med letrozol (400), og i 1./2. linje i kombinasjon med fulvestrant (MONALEESA-3) (401). Det foreligger for ribociclib kun data på forlenget progresjonsfri overlevelse foreløpig. Ribociclib og palbociclib er begge godkjent i Beslutningsforum med vedtak om at medikamentet kan innføres til førstelinje-

behandling av metastatisk brystkreft. Begge preparater skrives ut på H-resept. Bruk av palbociclib eller ribociclib er aktuelle i kombinasjon med letrozol i 1. linje eller for palbociclib i kombinasjon med fulvestrant i 2. linje, på linje med de øvrige behandlingsvalg. Behandling med CDK4/6 hemmere er kun aktuell for kvinner med metastatisk brystkreft som er naturlig eller indusert postmenopausale. Det foreligger ingen data per idag som viser effekt av CDK4/6 hemmer «beyond progression», det vil si at man skifter til annen endokrin behandling ved progresjon, men beholder CDK4/6 hemmeren.

Spesielle forholdsregler ved bruk av ribociclib: Behandling med ribociclib skal kun initieres ved QT_cF <450 millisekunder. Bruk bør unngås ved eksisterende eller signifikant risiko for utvikling av QT_C-forlengelse. Samtidig bruk av legemidler som gir QT_C-forlengelse og/eller er sterke CYP3A4-hemmere bør unngås. Det henvises til felleskatalogtekst vedrørende EKG monitorering og overvåking av leverprøver i starten av behandlingen med ribociclib.

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. Onkolog bør ha ansvar for all sekvensiell endokrinbehandling ved avansert brystkreftsykdom.

Følgende medikamentgrupper anses å kunne ha en plass:
- Antiøstrogener (fulvestrant, tamoxifen)
- Antiaromatasehemmere (anatrozole, exemestane, letrozole)
- Gestagener (megestrol acetat)
- Østrogener (omtales ikke i den nedenstående anbefaling, da det gjelder enkeltpasienter og krever spesialkompetanse)
- Palbociclib/ribiciclib i kombinasjon med aromatasehemmer eller for palbociclib i kombinasjon med fulvestrant
- Everolimus i kombinasjon med exemestane (kan også kombineres med tamoxifen)

Endokrin behandling hos pre- og perimenopausale kvinner

Hvis man er usikker på menopausal status, mål FSH og LH og østradiol (med høy-sensitivt assay).

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.

Det bør vurderes å legge til behandling som for første linje ved postmenopausal status, og alltid hvis østrogen-nivået anses å ha falt i god tid før metastaser oppstod.

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) (402;403).

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 postmenostruale pasienter med metastaser

Gjelder fra 1. februar 2018.

Ved premonopausal status anbefales LHRH agonist og videre behandling som for postmenopausale.

Det er anført flere anbefalte behandlingsvalg i behandlingslinjene, da det ikke foreligger sikre data som tilsier at en spesiell behandlingsrekkfølge bør følges.

I noen tilfeller kan det være aktuelt å starte behandling i tråd med behandlingslinje 2+3 nedenfor.

	Medikament	**Spesifikasjon**	**Kommentar**
Behandlingslinje 1	Aromatasehemmer (AI)	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant behandling AI	[1] Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg/dose[1])	Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen	
	Aromatasehemmer + palbociclib/ribociclib*	Ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi, eldre pasienter	
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) [#] Det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen og fulvestrant
	Fulvestrant + palbociclib	Dersom palbociclib/ribociclib ikke ble benyttet i 1. linje	
	Aromatasehemmer	Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroidal AI, eller motsatt	
	Fulvestrant (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	
Behandlingslinje 4 og senere	Ett av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østradiol		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi

* Vedrørende bruk av ribociclib: Behandling med ribociclib skal kun initieres ved QT cF <450 millisekunder. Bruk bør unngås ved eksisterende eller signifikant risiko for utvikling av QTc-forlengelse. Samtidig bruk av legemidler som gir QTc-forlengelse og/eller er sterke CYP3A4-hemmere bør unngås. Det henvises til felleskatalogtekst vedrørende EKG-monitorering og overvåking av leverprøver i starten av behandlingen.

13.4 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. I tråd med ASCO guidelines bør utgangspunktet være at et kjemoterapiregime gis inntil progresjon, dersom tolerert tilfredsstillende, da dette kan bedre overlevelsen. Men dette må balanseres mot toksisitet og livskvalitet. Korte pauser og fleksibilitet i behandlingsopplegget vurderes på individuelt grunnlag (404).

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 initialt 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 (405;406). 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 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.

Ved trippel negativ brystkreft, metastatisk sykdom, viste TNT studien at carboplatin monoterapi gav betydelig bedre objektiv respons og lengre PFS enn behandling med docetaxel for pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon, mens det ikke var noen forskjell i effekt for øvrige trippel negative pasienter (407).

Cardiotoksisitet og antracyklinbehandling

Rydberg og medarbeidere har kartlagt cardiotoksisitet, i forbindelse med bruk av epirubicin ved metastaser (408). Studien omfatter pasienter behandlet i Danmark mellom 1983 og 2003, og vil ikke direkte kunne avspeile dagens behandling av brystkreftpasienter, inkludert strålebehandling 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 behandlingsoppfølgning. 900 mg/m^2 epirubicin (550 mg doxorubicin) må oppfattes som en maksimal grense, og den reelle faregrense kan avhenge av blant annet alder og predisposisjon for hjertesykdom.

13.4.1 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 ≥ 12 mnd etter avsluttet adjuvant/neoadjuvant behandling som inneholder anthracykliner (for eksempel (F)EC, epirubicin)
- Pasienten har ikke kimcelle BRCA 1/2 mutasjon

NBCG har angitt disse antracyklinholdige regimer som mest aktuelle:

1. EC60 (epirubicin 60 mg/m^2 + cyklofosfamid 600mg/m^2) (409-411)
2. Epirubicin monoterapi (20–25 mg/m^2 eller 40 mg fiksert dose ukentlig eller 80–100 mg/m^2 hver 3. uke) (412)
3. Lavdose doxorubicin (15–20 mg/m^2 eller 20 mg fiksert dose ukentlig) (413-415)
4. Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (416). Dosering: 40–50 mg/m^2 i.v. hver 28. dag.
5. Non-pegylert liposomalt doxorubicin (417-419). Dosering 60–75 mgm^2 i.v. hver 21. dag

Liposomalt doxorubicin har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (419-421). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (422).

Lavdose doxorubicin/ukentlig epirubicin er et regime som tolereres godt hos eldre pasienter. Dersom det er behov for maksimal tumorreduserende effekt og tolerabiliteten tillater det, vil de mer høydoserte regimene være å foretrekke.

NBCG mener at liposomalt doxorubicin 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 av antracykliner 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 (423).

Hvis pasienten (ikke BRCA mutert) har fått antracyklinholdig adjuvant/neoadjuvant behandling (uten taxan) < 12 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 75–100 mg/m^2 hver 3. uke
  Docetaxel 100 mg/m^2 hver 3 uke har gjennom to fase III studier dokumentert bedret TTP enn annen 2. linjes kjemoterapi (424;425).

- Paclitaxel 80 mg/m^2 ukentlig (426-428)
  Ukentlig paclitaxel i doser på 80–100 mg/m^2 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® (docetaxel) 35 mg/m^2 ukentlig (6 av 8 uker) (426). Ukentlig docetaxel har vist responsrater mellom 30 og 40 % i flere fase-II studier. Nivå 1 evidens finnes ikke. Oppfattes ikke å gi vesentlige bivirkningsfordeler sammenlignet med docetaxel hver 3. uke.

- Albuminbundet paclitaxel. Det foreligger en studie som har vist likeverdig eller bedre effekt ved bruk av albuminbundet paclitaxel (Abraxane) enn docetaxel (429), mens en annen studie viste bedre effekt enn paclitaxel hver 3. uke (430). Derimot har en nylig studie ikke vist bedre effekt enn ukentlig paclitaxel (trend mot inferiort), men mer toksisitet (431). Doseringen er 260 mg/m^2 i.v. hver 3 uke over 30 min., eller 150 mg/m^2 over 30 min dag 1,8 og 15 (4 ukers syklus).

Ved påvist kimcelle BRCA mutasjon
Ut i fra resultatene i TNT studien anbefales bruk av carboplatin AUC6 hver 3. uke i første linje behandling av metastatisk brystkreft hos pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon. Deretter vil i utgangspunktet anbefalingene være like.

2. linje behandling
Hvis man har benyttet antracyklinholdig regime som 1 linje

- Docetaxel 75–100 mg/m^2 hver 3. uke (se 1. linje behandling).
- Paclitaxel 80 mg/m^2 ukentlig (se 1. linje behandling).
- Docetaxel 35 mg/m^2 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/m^2 x 2 dag 1–14 hver 21. dag (432-434). Capecitabine har i flere fase -I studier og en norsk forskrivningsstudie vist responsrater på 20–30 % etter antracykliner og taxaner. Det anbefales DPYD genotyping for pasienter som behandles med 5FU/fluoropyrimidiner. Metabolismen og detoksifiseringen av capecitabine avhenger av enzymet dehydropyrimidin dehydrogenase (DPD; kodet av genet *DPYD*). Blant kaukasiere er ca. 3–5 % heterozygote og ca. 0,2 % homozygote for DPYD-genvarianter som gir manglende DPD-enzymaktivitet. Studier har vist at pasienter med redusert DPD-aktivitet (heterozygote) har mer enn 4-ganger økt risiko for fatal toksisitet ved behandling med fluoropyrimidiner, mens risikoen er enda høyere blant pasienter som mangler funksjonelt DPD-enzym (homozygote). Testen vil kunne avdekke pasienter som bør unngå 5FU/fluoropyrimidiner eller trenger dosereduksjon.

- Vinorelbine 25–30 mg/m^2 ukentlig eller (25)/30–35 mg/m^2 dag 1 og dag 8 hver 3. uke (435), eller peroral vinorelbine (60 mg/m^2 ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m^2 ukentlig). 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/m^2 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) (436). Subgruppeanalyse viste at effekten av eribulin også var til stede hos pasienter som tidligere hadde fått capecitabine. En randomisert fase 3 studie av eribulin versus capecitabine, hos pasienter som tidligere har vært behandlet med antracykliner og taxaner, viste ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom eribulin og capecitabine (HR 0.879; 95 % CI: 0.770–1.003; p=0.056) (437). 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).

Hvis docetaxel/capecitabine blir benyttet i 1. linje

- Vinorelbine 25–30 mg/m^2 ukentlig, eller (25)/30–35 mg/m2 dag 1 og dag 8 hver 3. uke (435), eller peroral vinorelbine (60 mg/m^2 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/m^2 x 2 dag 1–14 hver 21. dag.
- Vinorelbine 25–30 mg/m^2 ukentlig, eller (25)/30–35 mg/m^2 dag 1 og dag 8 hver 3. uke (435), eller peroral vinorelbine (60 mg/m^2 ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m^2 ukentlig).
- Eribulin 1.23 mg/m^2 dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus), se ovenfor.
- Gemcitabine 1000 mg/ m^2 i.v. dag 1, 8 og 15. 28 dagers syklus (438).

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.

For trippel negative er det rapportert om relativt gode responsdata på kombinasjonen carboplatin og gemcitabine etter bruk av antracyclin/taxan. Responsrater på rundt 33 % er rapportert (439-441). Ut over bruk av carboplatin for BRCA mutasjonsbærere i 1. linje, kan denne behandlingsopsjon være til nytte ved trippel negativ mammacancer. NBCG mener at monoterapi vanligvis er å foretrekke ved metastatisk brystkreft, slik at det primært anbefales bruk av carboplatin AUC6 hver 3. uke.

13.4.2 Behandlingsanbefalinger HER2-positive pasienter

Det er vist meget gode responser og overlevelsesresultater ved bruk av kjemoterapi sammen med HER2 rettet behandling. Anthracyklin-basert kjemoterapi, som må gis uten HER2 rettet behandling for å unngå hjertetoxicitet, benyttes derfor senere i behandlingslinjene.

1. linjes behandling

Hvis tumor er HER2 positiv, bør første linjes behandling være trastuzumab og pertuzumab i kombinasjon (442-444). CLEOPATRA studien, som randomiserte HER2 positive pasienter mellom docetaxel (75 mg/m^2/3qw + 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 (445;446). De endelige resultatene viste en 15.7 måneders økning i median totaloverlevelse (447). ASCO guidelines og en rekke andre nasjonale retningslinjer anbefaler bruk av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og taxan som første valg ved HER2 positiv metastatisk brystkreft (448).

Det anbefales følgende regimer hos HER-2 positive:

- Primært bør benyttes taxan + trastuzumab + pertuzumab (420 mg etter loading dose 840 mg) hver 3. uke
- Alternative behandlingsregimer:
  - Paclitaxel 80 mg/m^2 ukentlig + trastuzumab s.c. 600 mg eller i.v. 6 mg/kg (etter loadingdose 8 mg/kg) hver 3. uke (442;444), dersom ikke adjuvant taxan ble benyttet for <12 måneder siden
  - Docetaxel 75–80 mg/m^2 + trastuzumab hver 3. uke (443), dersom ikke adjuvant taxan ble benyttet for <12 måneder siden
  - Vinorelbine (25)/30–35 mg/m^2 dag 1+dag 8/hver 3. uke + trastuzumab hver 3. uke (435;449;450)

  Hvis sykdomssituasjon, allmenntilstand, alder, forventet tolerabilitet eller pasientpreferanse ikke taler for bruk av taxan eller vinorelbine, kan trastuzumab monoterapi vurderes, men sannsynligheten for effekt av slik monoterapi er betydelig mindre enn ved kombinasjon med kjemoterapi og pasienten bør følges tett (451). Hvis det er indikasjon for taxan+pertuzumab+trastuzumab og pasienten ikke kan motta taxan som følge av toksisitet, kan man ved hormonreseptor positiv, HER2 positiv sykdom kombinere pertuzumab+trastuzumab med endokrin behandling, som har vist forbedret progresjonsfri overlevelse i forhold til trastuzumab og endokrin behandling (452).

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 (453).

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 (454). I tillegg har lapatinib vist effekt i monoterapistudier etter tidligere trastuzumab. Det er også vist effekter hos pasienter med hjernemetastaser. NBCG mener effekten av lapatinib er tilstrekkelig dokumentert for å anbefale bruk av dette i kombinasjon med capecitabine.

T-DM1 (trastuzumab-emtasine konjugat) gitt i hovedsak i 2. og 3. (eller senere) linje viste i EMILIA studien bedret progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i forhold til lapatinib+capecitabine (455). Videre viste TH3RESA studien at bruk av T-DM1 etter tidligere

bruk av både trastuzumab og lapatinib gav bedret progresjonsfri overlevelse sammenlignet med «physicians choice» (456). Disse studiene underbygger sterkt grunnlaget for å benytte T-DM1 i 2. eller 3. linjes behandling.

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

- Primært bør vurderes å benytte T-DM1 (3.6 mg/kg) hver 3. uke. I møte i Beslutningsforum for nye metoder 15.08.2017 ble det besluttet at Trastuzumab emtansin (Kadcyla) kan innføres til behandling for pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter førstelinjebehandling.

- Alternative behandlingsregimer:
  - 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/m^2 po x 2 daglig i 14 av 21 dagers syklus). Lapatinib forskrives på H-resept.
  - Trastuzumab i kombinasjon med Capecitabine (1000 mg/m^2 x 2 dag 1–14 hver 21. dag).
  - Trastuzumab i kombinasjon med lapatinib.

4. (evt 3.) linjes behandling

- Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (416). Dosering: 40–50 mg/m^2 i.v. hver 28. dag.
- Non-pegylert liposomalt doxorubicin (417-419). Dosering 60–75 mgm^2 i.v. hver 21. dag

Liposomalt doxorubicin har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (420;421). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (422).

NBCG mener at liposomalt doxorubicin 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.

Ytterligere informasjon og valg som kan være relevant for behandlingsbeslutninger i Norge presenteres i ASCO guidelines for HER2-rettet behandling av HER2 positive metastatisk brystkreft (448), og mer spesifikt i ASCO guidelines for behandling av HER2 positiv, metastatisk sykdom hos pasienter med hjernemetastaser (457).

13.4.3 Skjematisk oversikt over cytostatisk behandling av metastaser

Generelt:

Ved metastaser < 12 måneder etter avsluttet adjuvant behandling med antracyclinholdig kjemoterapi eller taxan anbefales ikke bruk av samme kjemoterapi på ny

HER2 negative pasienter

BRCA status

- **Ukjent eller ikke mutert**
- **Mutert** → **Carboplatin AUC6 hver 3. uke**

Antracyclinholdig kjemoterapi

- Alternative behandlingsregimer
  (se tekst i handlingsprogram/felleskatalog/cytostatikahåndbok for dosering)
  - EC60 (epirubicin 60 mg/m² + cyklofosfamid 600mg/m²) hver 3. uke.
  - Epirubicin 20-25 mg/m² ukentlig[¤] eller 80-100 mg/m² hver 3 uke)
  - Liposomalt doxorubicin (pegylert: 40-50 mg/m² hver 4. uke; non-pegylert: 60-75mg/m² hver 3. uke)
  - Doxorubicin 15-20 mg/m² ukentlig[&]

Taxanholdig kjemoterapi

- Alternative behandlingsregimer
  - Docetaxel 75-80 mg/m² hver 3. uke
  - Paclitaxel 80 mg/m² ukentlig
  - Albuminbundet paclitaxel 260 mg/m² hver 3. uke eller 150 mg/m² ukentlig 3 av 4 uker

Ved gjennomført (eller ikke aktuelt med) antracyclinholdig eller taxanholdig kjemoterapi

- Alternative behandlingsregimer (i denne og de følgende behandlingslinjer)
  - Capecitabine 1000(-1250) mg/m² x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag
  - Eribulin 1.23 mg/m² dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus)
  - Vinorelbine 25 – 30 mg/m² ukentlig, eller 25 – 35 mg/m² dag 1 og dag 8 hver 3. uke, eller p.o. vinorelbine (60-80 mg/m² ukentlig)
  - Carboplatin AUC6[#] hver 3. uke
  - Gemcitabine 8-1000 mg/m² dag 1, 8 og 15. 28 dagers syklus

*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 cytostatikum er forsøkt. Antall behandlingslinjer kan derfor variere.
[¤]Epirubicin anvendes også i fiksert dose 40 mg ukentlig
[&]Doxorubicin anvendes også i fiksert dose 20 mg ukentlig
[#]ved trippel negativ brystkreft som ikke er BRCA mutert/ukjent (ved BRCA mutasjon bør carboplatin-inneholdende kjemoterapi primært benyttes i 1. linje)

Godkjent 14.11.18

Generelt:

Ved metastaser < 12 måneder etter avsluttet adjuvant behandling med antracyclinholdig kjemoterapi eller taxan anbefales ikke bruk av samme kjemoterapi på ny

HER2 positive pasienter

HER2-rettet terapi + kjemoterapi (1. linje)

- Primært bør vurderes å benytte:
  - Docetaxel (75 mg/m² hver 3. uke; alternativt paclitaxel 80 mg/m² hver uke) + trastuzumab[!] + pertuzumab[¤] hver 3. uke
- Alternative behandlingsregimer:
  - Docetaxel (75 mg/m² hver 3. uke) + trastuzumab[!] hver 3. uke
  - Paclitaxel (80 mg/m²) ukentlig + trastuzumab[!] hver 3. uke
  - Vinorelbine 30-35 mg/m² dag 1+dag 8 hver 3. uke + trastuzumab[!] hver 3. uke

HER2-rettet terapi + kjemoterapi (2. linje og senere)

- Primært bør vurderes å benytte:
  - T-DM1 (3.6 mg/kg) hver 3. uke
- Alternative behandlingsregimer
  - Capecitabine p.o. 1000 mg/m² x 2 d1–14 (21d syklus) + lapatinib p.o. 1250 mg x 1 daglig.
  - Ett av de regimer (taxan eller vinorelbine i kombinasjon med trastuzumab) som ikke ble benyttet i 1. linje
  - Capecitabine p.o. 1000 mg/m² x 2 d1–14 (21d syklus) i kombinasjon med trastuzumab[!]
  - Trastuzumab[!] + lapatinib p.o. 1250 mg x 1 daglig[#]

Antracyclinholdig kjemoterapi etter at HER2 rettet behandling ikke lenger gir effekt

- Liposomalt doxorubicin (pegylert: 40-50 mg/m² hver 4. uke; non-pegylert: 60-75mg/m² hver 3. uke)

Ved grunnlag for videre kjemoterapi følges behandlingsvalg for HER2 negative pasienter som ikke har vært del av tidligere behandling for pasienten

[!]s.c. 600 mg fiksert dose hver 3. uke eller i.v. 8 mg/kg loading dose etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke
[¤]i.v. 840 mg fiksert dose etterfulgt av 420 mg hver 3. uke
*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 cytostatikum er forsøkt. Antall behandlingslinjer kan derfor variere.
[#]Trastuzumab (dosering se [!]) + lapatinib oppfattes å ha mindre effekt enn kjemoterapi + HER2-rettet behandling. Kombinasjonen er spesielt aktuelt ved langsomt utviklende sykdom og/eller manglende toleranse for kjemoterapi pga. komorbiditet.

Godkjent 14.11.18

13.5 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 % (458). Hos 26 % er skjelettet det sted hvor tilbakefall først manifesterer seg (458).

Typisk er median overlevelse for kvinner med bare spredning til skjelett 3 år (459). 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 genekspresjon hos enkelte primære invasive mammacancere og det er antydet at dette cytokinet er en mulig biologisk prediktiv faktor for utvikling av skjelettmetastaser (460).

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.

Dette er vist gjennom behandling med intravenøs pamidronat (461;462) og zoledronat (463). Ibandronat oralt eller intravenøst er et annet alternativ (464;465). Zoledronat er vist å være noe mer effektiv enn pamidronat (466). 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**.

CALGB 70604 (Alliance) studien ble presentert på ASCO2015 (467) og viste sammenlignbar effekt av zoledronsyre 4 mg i.v. gitt hver 3 mnd og samme behandling gitt med 1 mnd interval. Basert på disse resultatene har er det grunnlag for å gi zoledronsyre hver 3. mnd fra start ved brystkreft med skjelettmetastaser der det er indikasjon for bisfofonat.

Denosumab (subcutan administrasjon) har vist seg å gi mindre skjelettrelaterte hendelser enn zoledronsyre (468), men zoledronsyre er har betraktelig lavere kostnader, jfr. Statens legemiddelverk (469).

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 følgende:

- *Bruk av benresorpsjonshemmere anbefales der det er skjelettmetastaser med destruksjon (osteolyse/destruksjon*). Hos pasienter med én eller noen få skjelettlesjoner, og der brystkreftsykdommen oppfattes å kunne respondere godt på endokrin behandling, kan det etter individuell vurdering velges å starte endokrin terapi alene uten benresorpsjonshemmer, for å avvente behandlingseffekt.
- *Behandlingslengde med benresorpsjonshemmer vurderes ut i fra klinisk skjønn*.

Doser og administrasjonsmåte

Bisfosfonat

- Zoledronat 4 mg i.v. hver 3. mnd.
- 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. Etter dagens regler er denosumab kun et alternativ til bisfosfonat dersom denosumab ikke kan benyttes. Medikamentet forskrives som helseforetaksresept (H-resept).

Det er rapportert økt frekvens av komplikasjoner fra kjeven inkludert osteonekrose og infeksjoner etter bruk av intravenøs bifosfonatbehandling (470). Det samme gjelder denosumab. Det er laget norske anbefalinger m.t.p. behov for tannlegeundersøkelse og -behandling før bisfosfonater eller denosumab oppstartes, da tanntrekking og infeksjoner gir risiko for osteonekrose og osteomyelitt (471). 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 (472). Å gjøre repeterende skjelettscintigrafier anbefales derfor ikke (se for øvrig kapittel 8).

Hyperkalsemi

Hyperkalsemi observeres hos en tredel av kvinner med avansert og metastatisk brystkreft (458). 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 (473):

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 (474), men pamidronat 60–90 mg over 2 timer kan benyttes.

14 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.

14.1 Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom)

Sarkomatoide karsinomer er svulster med maligne epiteliale og heterologe elementer (475). 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 ser oftest ut som varianter av et høygradig malignt sarkom. Svulstene metastaserer som oftest hematogent.

Anbefaling

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

14.2 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» (476). Phyllodestumor utgjør et bredt spekter av fibroepiteliale lesjoner, og klassifiseres som benign, borderline eller malign. Ved mikroskopisk diagnostikk anbefales at man vurderer mitoser, vekstmønster, stromal atypi, stromal overvekst, stromal cellerikdom, eventuelle maligne heterologe elementer og resek-sjonsflater (477). 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 opp-står oftere hos middelaldrende eller eldre pasienter (median alder 43 år) enn fibroadenomer. Den lokale residivtendensen gjelder både de benigne og maligne phyllodestumores, men metastaser ses kun ved malign phyllodes (ca. 15 %). Man må være oppmerksom på at tilsyne-latende 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 i fritt vev, dvs. makro- og mikroskopisk radikalt (R0-reseksjon). Dersom tumor blottlegges ved inngrepet, øker risikoen for residiv.

Ved klinisk, billedmessig (mammografi, ultralyd eller MR) eller cytologisk/histologisk(grovnål) mistanke om borderline eller malign phyllodestumor, bør pasienten henvises sarkomsenter. Rask vekst/og eller stor tumor bør gi slik mistanke. Ved usikkerhet om det foreligger fibroadenom eller phyllodes, anbefales nålebiopsi fremfor eksisjon. Benign phyllodes i nålebiopsi kan opereres av erfaren mammakirurg, eventuelt henvises sarkomsenter. Benign phyllodes operert med positiv margin (R1-reseksjon), henvises sarkomsenter for vurdering med tanke på re-eksisjon. Borderline eller malign phyllodes som uventet funn i operasjonspreparat henvises sarkomsenter uavhengig av margin.

Benign og borderline phyllodes operert med fri margin kontrolleres årlig i fem år med klinisk undersøkelse og mammografi/ultralyd (klinisk undersøkelse tilstrekkelig etter mastektomi). Malign phyllodes kontrolleres hver 6. måned i fem år, deretter årlig i ytterligere fem år, med mammografi/ultralyd og røntgen thorax.

14.3 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 aksilledisseksjon.

15 Tiltak ved østrogenmangel-symptomer etter brystkreft

Det finnes både naturlige østrogener (østradiol, østriol, østron og equint østrogen), syntetiske østrogener (ethinyløstradiol, etifollin, tibolon) og fytoøstrogener (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 hetetokter, 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 indusert menopause vil flertallet av kvinner få plager som hetetokter og nattesvette. Årsaken er fall i østrogenproduksjonen. Behandling med østrogen-preparater 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 perimenopausalt besvær (478;479). Bruk av bare østrogen viste derimot ikke økt risiko (480). Ved spontan menopause, vil de vasomotoriske symptomene vanligvis begynne å avta etter ca. 12 måneder.

Ved kirurgisk, radiologisk eller medikamentell ovarie-ablasjon inntrer menopausen akutt, noe som ofte bevirker kraftigere bivirkninger enn dem man får ved naturlig menopause, der østrogennivåene faller suksessivt. Man har ikke data som viser hvorvidt plagene ved artifisiell menopause i snitt varer lengre eller kortere enn ved naturlig overgangsalder.

15.1 Behandlingsmuligheter

15.1.1 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)) (481). Den andre av de to randomiserte studiene som foreligger (Stockholmsstudien), viste ikke økt residivrisiko (482). Disse to studiene belyser ikke effekten av østrogen alene (i begge ble gestagen benyttet i tillegg, men på forskjellig måte). Østrogen-bruk 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 atrofisk vaginitt 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 (483). Bruk av østrogener lokalt er derfor kontraindisert hos pasienter som bruker aromatasehemmere. Man kan evt. vurdere å skifte fra AI til tamoxifen for at kvinnen skal kunne benytte vaginalt østrogen.

Planteøstrogener

Planteøstrogen (fytoøstrogener) er naturlige, kjemiske forbindelser fra planter som har strukturell likhet med østrogener og som kan påvirke østrogenreceptorer (484). Kilder til planteøstrogener er bl.a. soya, rødkløver, linfrø og nattlys. Soya i mat kan trygt benyttes, men det er ikke holdepunkt for at planteøstrogener er virksomme mot overgangsalderplager. Planteøstrogener som ekstra kostholdstilskudd i form av f.eks. kapsler trenger ytterligere studier før en kan vurdere effekt og sikkerhet (485-487).

Syntetiske hormoner

Tibolone (Livial) er en syntetisk forbindelse med svak østrogen, progesteron og androgen-agonistisk virkning (488). 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 brystkreftcellelinjer (489). Tibolone gir ikke økt bryst-tetthet, og en stor studie (478) 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.

15.1.2 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 (490). Studier med akupunktur har vist varierende resultat (491;492). 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 (493).

Anti-depressiva har vært prøvd ut mot østrogenmangelsymptomer ved adjuvant antihormonell behandling hos tidligere brystkreftopererte kvinner (494).

SSRI (selektive serotonin reopptak inhibitorer) og SNRI (selektive noradrenalin reopptak inhibitorer) har en virkningsmekanisme i forhold til effekt på østrogenmangelsymptomer 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.

Man skal være oppmerksom på risiko for interaksjon mellom antidepressiva og tamoxifen; SSRI/SNRI (for eksempel Seroxat (paroxetin), Fontex (fluoksetin), Efexor (venlafaxin), Zoloft (sertralin) og Cipramil (citalopram) og Cipralex (escitalopram)) konkurrerer om binding til cytokrom P450 2D6 (CYP2D6)), som aktiverer tamoxifen gjennom konvertering til 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen) (495). Graden av hemming av CYP2D6 er forskjellig, fra irreversibel (paroxetin) til svak hemming (for eksempel venlaflaxin og cipralex). Selv om den potensielle kliniske betydning av slike interaksjoner med tanke på behandlingseffekten av tamoxifen ennå er uklar (496;497), er det nylig rapportert at paroxetin i kombinasjon med tamoxifen øker brystkreftdødelighet (498). 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, venlaflaxine). 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 (venlaflaxin 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 (499;500).

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) (490). Bivirkninger som kan opptre er munntørrhet, søvnvansker og trøtthet.

15.1.3 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 hos kvinner som bruker monoaminoksidase inhibitorer (Aurorix (moklobemid)) og skal brukes med forsiktighet hos kvinner med bipolar eller manisk depresjon fordi det kan gi mani (501). Dersom behandlingen ikke har effekt innen 4 uker, så vil den trolig 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 (502).

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 (503).

15.1.4 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 aromatase-hemmer. Andre glidemidler og saliva kan ha god effekt på vaginal tørrhet.

15.1.5 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 problem-stilling. Som et utgangspunkt for valg av prevensjon etter brystkreft, anbefales ikke hormon-spiral 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).

16 Fysioterapi til brystkreftopererte kvinner

16.1 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 (504). 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 % (505). Tyngdefølelse og ubehag i armen rapporteres ofte som en del av diagnosen lymfødem (504), men gir seg ikke nødvendigvis utslag i hevelse (506). Det viktigste symptomet på lymfødem er hevelse (505;507). Fatigue (kronisk tretthet etter kreftbehandling) er svært vanlig hos brystkreftpasienter. Både symptomer og forekomst av fatigue øker med alderen (508).

16.2 Fysioterapi til brystkreftopererte

Transcutan elektrisk nervestimulering (TENS) kan være et effektivt fysioterapiverktøy mot smerter etter brystkreftbehandling (507). 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 (507;509). Antall repetisjoner og hyppighet på øvelsene skal gradvis økes i ukene etter operasjonen. Tilrettelagt fysisk aktivitet med fokus på kondisjon, vekttrening, generell styrketrening, samt aerobic har positiv effekt på skulderfunksjonen, generell fysisk funksjon, maksimalt O2 opptak, helserelatert livskvalitet, overvekt og fatigue (507;508;510). 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. Cytostatica-behandling bidrar til å redusere pasientens allmenntilstand og et minstenivå for blodverdier bør derfor følges før trening eller anstrengende fysisk aktivitet settes i gang (511). Fysisk aktivitet har forebyggende effekt på tilbakefall av brystkreft (512), 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 (507), i tillegg virker manuell lymfedrenasje smertedempende (513). Flere detaljer om lymfødembehandling er beskrevet på www.fysio.no.

16.3 Tverrfaglig informasjonsskriv til brystkreftopererte pasienter

Informasjon til deg som har fjernet lymfeknutene i armhulen (aksilledisseksjon) 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 rense-system 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 lymfe-væske 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 lymfødem-behandling (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 rifter i armen ved å bruke hansker f. eks i forbindelse med hage-arbeid er hensiktsmessig. Det er 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 blodtrykks-mansjetten 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 bevegelsesinnskrenk-ninger i skulderen. Fysioterapeuten på syke-huset 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 tilleggs-behandlinger bedre.

17 Arvelig brystkreft

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner og mange har derfor slektninger med brystkreft uten at det er en genfeil i familien. Mellom 2 og 3 % av alle brystkrefttilfeller skyldes medfødt genfeil i et kreftgen med høy penetrans, oftest *BRCA1* eller *BRCA2* (514;515). Behandling og oppfølging ved brystkreft er i stadig økende grad persontilpasset, og en tilgrunnliggende *BRCA*-genfeil vil kunne legge føringer på pasientens behandling.

Samtidig er det indisert med spesiell oppfølging av friske kvinner som får påvist genfeil eller spesielt stor familiebelastning av brystkreft i den hensikt å redusere sjansen for å dø av brystkreft. Hvilken type oppfølging som er aktuell avhenger av hvor stor den reelle risikoen for brystkreft er. Ved påvist høypenetrant genfeil er både årlig MR og risikoreduserende kirurgi aktuelt.

Ved mistanke om arvelig risiko for brystkreft skal man derfor utrede kvinner i henhold til underkapittel 2 før eventuelle tiltak i form av radiologiske kontroller eller risikoreduserende kirurgi blir satt i verk.

17.1 Definisjonav genetiske risikogrupper for brystkreft

A. Påvist høypenetrant genfeil

Kvinner med påvist genfeil som er forbundet med svært høy risiko for brystkreft. Dette omfatter bl.a. genfeil i *BRCA1, BRCA2, TP53 og PTEN* (516-519).

B. Påvist moderat penetrant genfeil

Med økende tilgjengelighet av multigen paneltester, der flere gener testes samtidig i én prøve, vil stadig flere kvinner få påvist varianter i gener som er assosiert med brystkreft, der risikoen for brystkreft er moderat forhøyet og/eller usikker (519-521).

C. Økt risiko vurdert ut ifra familiehistorie

Kvinner som tilhører familier med brystkreft, der genetisk utredning er gjennomført uten funn av høypenetrant genfeil. Familiehistorien indikerer likevel en økt risiko for brystkreft. Kvinner i slike familier vil oftest ha en moderat økt risiko for brystkreft, sammenlignet med bakgrunnsrisikoen (517). Individuell risikoberegning kan utføres ved hjelp av avanserte programmer (522), men er tidkrevende uten integrering mot eksisterende elektroniske pasient- og familiedatabaser, og derfor ikke i klinisk bruk i Norge per i dag. I stedet brukes forenklede kriterier, for å definere familiær brystkreft når genfeil ikke er påvist:

- To førstegradsslektninger* med brystkreft, gjennomsnittsalder ≤ 55 år.
- Tre førstegradsslektninger* med brystkreft, gjennomsnittsalder ≤ 60 år.

Risikopersoner i disse familiene er de som selv har eller har hatt brystkreft, og deres friske førstegradsslektninger*.

- Risikopersoner er også døtre og søstre til kvinne med brystkreft ≤ 40 år.

* Inkluderer andregradsslektning via mann.
Alle krefttilfellene skal være på samme side av familien.

17.2 Utredning for arvelig brystkreft

Ved spørsmål om familiær/arvelig brystkreft bør utredningen som hovedregel primært utføres hos en eller flere personer i familien som selv har eller har hatt kreftsykdom. Dersom ingen kreftsyke er tilgjengelig for slik utredning, kan friske førstegradsslektninger til affisert person henvises til genetisk veiledning.

17.2.1 Personer som selv har eller har hatt brystkreft

Diagnostisk gentest for BRCA1 og BRCA2

Behandlende lege (kirurg, onkolog) bør gi informasjon om arvelig brystkreft og kan rekvirere diagnostisk gentest av **BRCA1** og **BRCA2** hos pasienter med påvist brystkreft før 60 år eller som har positiv familiehistorie, se kriterier under. Pasienter som er ferdigbehandlet ved sykehus, kan henvises fra fastlege til genetisk utredning ved medisinsk genetisk avdeling.

Kriterier for diagnostisk gentest for *BRCA1* og *BRCA2*:

- Kvinne med brystkreft ≤ 60 år
- Mann med brystkreft uansett alder
- Kvinne med eggstokkreft
  Kvinne med brystkreft > 60 år kan henvises til vurdering ved genetisk avdeling dersom familiehistorien gir grunn til mistanke om *BRCA*-genfeil (se også pkt. 17.2.2).

Pasienten bør få både muntlig og skriftlig informasjon.

Rekvisisjon til gentest må alltid fylles ut med gode kliniske opplysninger, der indikasjon for testen tydelig fremgår.

NB! Dersom resultatet av gentesten har umiddelbar betydning for pasientens behandling, må det tilstrebes å få sendt blodprøve til genetisk laboratorium med minst mulig tidstap, og rekvisisjonen må merkes med grad av hast.

Den som har rekvirert gentesten, har ansvar for å formidle resultatet av testen til pasienten. Dersom det påvises genfeil ved diagnostisk gentest, bør pasienten henvises til medisinsk genetisk avdeling for genetisk veiledning, etter at rekvirerende lege har formidlet resultatet til pasienten. Dette er særlig viktig når genfeilen ikke er kjent i familien fra tidligere, da videre familieutredning og genetisk veiledning av familiemedlemmer vil være av stor betydning.

Dersom laboratoriet opplyser at det er påvist en DNA-sekvensvariant av usikker klinisk betydning («VUS»), bør også pasienten henvises til medisinsk genetisk avdeling for nærmere informasjon og diskusjon om muligheter for videre utredning. En VUS må ikke tolkes som påvist genfeil!

Diagnostisk gentest for andre gener

Dersom det er grunnlag for å mistenke annen arvelig årsak til brystkreft, bør pasienten henvises til avdeling for medisinsk genetikk for videre utredning og veiledning.

17.2.2 Friske personer som ikke selv har hatt brystkreft eller eggstokkreft

Familiehistorien gir grunnlag for mistanke om arvelig brystkreft

Friske personer som ønsker genetisk utredning pga brystkreft hos slektning, bør informeres om at slik utredning er mest informativ når den gjennomføres hos den/de i familien som selv har eller har hatt brystkreft eller annen relevant kreftsykdom. Så langt det er mulig, bør derfor

kreftsyk slektning involveres i den genetiske utredningen. Dersom ingen kreftsyke er tilgjengelig for slik utredning, kan friske personer henvises til genetisk veiledning dersom de er førstegradsslektning* til en person som oppfyller minst ett av kriteriene nedenfor. Genetisk utredning bør være gjennomført i familien før kvinnen henvises til regelmessig radiologisk oppfølging (se pkt. 17.3).

- Kvinne med brystkreft ≤ 50 år
- Mann med brystkreft uansett alder
- Kvinne med trippel negativ brystkreft ≤ 60 år
- Kvinne med bilateral brystkreft ≤ 60 år
- Kvinne med eggstokkreft
- Kvinne med brystkreft og positiv familiehistorie, definert ved at minst ett av følgende kriterier er oppfylt:
  - førstegradsslektning* med brystkreft, gjennomsnittsalder ≤ 55 år
  - to førstegradsslektninger* med brystkreft, uansett alder
  - førstegradsslektning* med eggstokkreft
  - førstegradsslektning* med prostatakreft ≤ 55 år

  Alle krefttilfellene skal være på samme side av familien.

  * Inkluderer andregradsslektning via mann.

Kjent genfeil i familien

Friske personer som ønsker prediktiv gentest for genfeil som er kjent i familien, henvises til medisinsk genetisk avdeling for genetisk veiledning og gjennomføring av målrettet prediktiv gentest.

17.3 Tidlig diagnostikk og risikoreduserende tiltak

Alle kvinner som er i en genetisk risikogruppe for brystkreft, skal ha tilbud om spesiell oppfølging i form av radiologiske kontroller. Hvilke undersøkelser som er indisert avhenger av kvinnens alder og hvilken risikogruppe hun tilhører. Kvinner som har fått påvist en høypenetrant genfeil skal også ha informasjon og tilbud om risikoreduserende kirurgi.

17.3.1 Radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med genetisk økt risiko for brystkreft

Genetisk utredning bør være gjennomført i familien før kvinnen henvises til regelmessig radiologisk oppfølging (se pkt. 17.2).

Kvinner med påvist høypenetrant genfeil (risikogruppe A)

- **MR bryst og mammografi**

  Kvinner med påvist genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* skal gis tilbud om årlig MR av bryst (523;524). Kvinner med påvist genfeil i *TP53*, *PTEN*, eller andre høypentrante brystkreftgener gis også dette tilbudet, men utgjør en mye mindre gruppe.

  Det bør i tillegg tas 1-plans mammografi (skråprojeksjon) av hvert bryst med tanke på å påvise malignitetssuspekte mikroforkalkninger, da sensitiviteten for påvisning av DCIS ved MR er lavere enn sensitiviteten ved mammografi (524).

  Unntak: Mammografi skal ikke tas ved *TP53* genfeil på grunn av høyere risiko for sekundær strålerelatert cancer hos disse kvinnene (524).

- **Oppstart av MR bryst**
  Tidspunkt for oppstart av MR undersøkelsene er ved 25 års alder ved genfeil i *BRCA1*, *BRCA2* og *PTEN*, og ved 20 års alder ved genfeil i *TP53* (524).

- **Øvre aldersgrense for MR bryst**
  Det finnes ikke vitenskapelig grunnlag for å avgjøre når MR kontroller skal opphøre (524). Øvre aldersgrense for MR kontroller varierer mellom ulike land. Eksempelvis er øvre aldersgrense ca. 55 år i Sverige (525) og 60 år i Nederland (360), mens det i USA ikke er noen øvre aldergrense (526). Ved økende alder avtar tettheten i brystvevet og sensitiviteten ved mammografi øker. I en metaanalyse fra 2015 konkluderes det imidlertid med at MR + mammografi gir økt sensitivitet for påvisning av brystkreft også etter fylte 50 år (527).

  Etter en samlet vurdering, basert på retningslinjer i flere andre land og tidligere norsk praksis, foreslås en foreløpig øvre aldersgrense for MR bryst på 70 år, uavhengig av brysttetthet.

- **Oppfølging etter fylte 70 år**
  Fra 70 års alder kan kvinner med høypenetrant genfeil henvises til årlig 2-plans mammografi så lenge det anses som hensiktsmessig i forhold til pasientens generelle helse. Det vil si så lenge man mener kvinnen vil ha nytte av å få påvist ikke-klinisk kreftsykdom.

- **Oppfølging av kvinner med høypenetrant genfeil under svangerskap**
  Under svangerskap skal det ikke gjøres MR av bryst, både fordi sensitiviteten ved MR faller pga økt kontrastoppladning i kjertelvevet, og fordi Gadolinium-kontrast ikke skal gis i forbindelse med svangerskap med mindre det er helt nødvendig. Det skal da i stedet gjøres 2-plans mammografi og ultralyd av begge bryst. Stråledosen ved mammografi utgjør ingen fare for fosteret (30) og det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap har carcinogen effekt på kjertelvevet (31).

- **Oppfølging av kvinner med høypenetrant genfeil under amming**
  Under amming er det økt bakgrunnsoppladning av Gadoliniumholdig kontrast i kjertelvevet, noe som reduserer sensitiviteten ved MR bryst. Involusjon av kjertelvevet skjer over en ca. 3 måneder lang periode etter avsluttet amming (528).

  Da det er lavere sensitivitet ved MR bryst under amming anses det som et akseptabelt alternativ til MR å gjøre 2-plans mammografi og ultralyd av begge bryst. Det bør da suppleres med MR bryst ca. 4 måneder etter avsluttet amming.

- **MR bryst før risikoreduserende mastektomi**
  Det bør gjøres MR bryst ≤ 6 måneder før risikoreduserende mastektomi.

Kvinner med påvist moderat penetrant genfeil (risikogruppe B)

Noen kvinner som har fått påvist genfeil forbundet med moderat økt risiko for brystkreft kan være kandidater for mammografikontroller (529;530), og vanligvis vil familiehistorien danne grunnlaget for beslutning om regelmessig kontrollopplegg, se pkt. 17.3.1.

17.3.2 Kvinner med økt risiko vurdert ut ifra familiehistorie (risikogruppe C)

Dette gjelder kvinner som har gjennomgått en risikovurdering hos klinisk genetiker, der man konkluderer med forhøyet risiko for brystkreft ut fra familiehistorie (uten påvist høypenetrant genfeil).

- **Mammografi**
  Kvinnene bør tilbys årlig 2-plans mammografi fra 40–60 års alder. I familier med tilfeller av brystkreft før 40 års alder, kan det vurderes å starte mammografikontroller fra 30 års alder.

  Mellom 50–60 års alder bør kvinnen møte til screening i det offentlige Mammografi-programmet annet hvert år med henvisning til klinisk mammografi årene i mellom.

  Kvinnene bør oppfordres til å møte på invitasjoner i det offentlige Mammografi-programmet annet hvert år fra 60–70 års alder.

  Etter fylte 70 år er det ikke indikasjon for spesiell oppfølging.

- **Oppfølging under svangerskap og amming**
  Under svangerskap og amming bør det tas mammografi på vanlig måte, men det bør suppleres med ultralyd ettersom mammografi har redusert sensitivitet. Stråledosen ved mammografi utgjør ingen fare for fosteret (30). Det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap medfører økt carcinogen effekt på kjertelvevet (31).

Spesielle tilfeller

I noen få familier kan det ut fra en medisinsk genetisk vurdering være mistanke om svært høy genetisk risiko for brystkreft, selv om man per i dag ikke har klart å identifisere den molekylærgenetiske årsaken til krefttilfellene i familien. Særskilt oppfølging av slike familier kan gjøres etter individuell vurdering.

17.4 Risikoreduserende kirurgi

Risikoreduserende mastektomi (RRM) er primært et tilbud til kvinner med påvist høypenetrant genfeil (risikogruppe A).

Pasientene bør være godt informert om ulike alternativer for risikoreduserende kirurgi, nytteverdien av det enkelte tiltak og eventuelle komplikasjoner. I mange tilfeller vil det være behov for flere samtaler.

Basert på type genfeil, alder, komorbiditet og evt. index cancer med prognostiske faktorer vil behandlingsanbefalingene variere. Det er derfor viktig at pasientene får informasjon av et team som har tilstrekkelig kompetanse. Endelig beslutning om kirurgisk intervensjon bør tas i et multidisiplinært samarbeid der pasient, genetiker, onkolog, brystkirurg og plastikk kirurg i varierende grad vil være involvert, basert på problemstillingen i det enkelte tilfellet. Brystkirurg med bred kjennskap til pasientgruppen bør utføre mastektomien.

Det er ikke mulig å oppnå 100 % risikoreduksjon. Nytteverdi av kirurgisk intervensjon, mulige komplikasjoner og potensielle psykiske og fysiske senfølger må diskuteres grundig med pasienten før operasjonen.

Kompliserende faktorer som pasienten selv kan ha en innflytelse på (f.eks. røyking) bør om mulig være optimalisert for å redusere risiko for komplikasjoner. Videre vil disse faktorene kunne medføre at pasienten ikke er aktuell for alle typer inngrep grunnet økt risiko for komplikasjoner.

Rekonstruksjonsmulighetene inkluderer så vel rekonstruksjon med implantat som mer omfattende autologe rekonstruksjoner. Valg av operasjonsmetode må ta hensyn til pasientens eget ønske, kroppsbygning, samt komorbiditet. Hudbesparende mastektomi med eller uten bevaring av nippelareolakomplekset etterlater mer kjertelvev enn total mastektomi, men gir et bedre kosmetisk resultat og anses å gi tilstrekkelig risikoreduksjon selv om langtidsresultater ikke foreligger (531;532).

17.4.1 Risikoreduserende mastektomi hos genfeilbærere uten brystkreft i sykehistorien

For friske kvinner med påvist *BRCA* genfeil reduseres risikoen for brystkreft ved RRM med mer enn 90 % (133;533). I en stor, prospektiv, internasjonal multisenterstudie som inkluderte over 2400 pasienter med kjent *BRCA* genfeil utviklet ingen pasienter brystkreft etter mastektomi (0 av 247) mens 98 av 1372 i gruppen som ikke hadde utført inngrepet fikk brystkreft (534).

Tidspunkt for RRM bør diskuteres grundig med den enkelte kvinne da vi vet at risikoen for brystkreft øker fra 25 års alder (138).

Flere studier har kartlagt effekten av RRM hos bærere av *BRCA*-genfeil. Det er viktig å skille mellom redusert risiko for utvikling av brystkreft og en eventuell overlevelsesgevinst. En studie viser at overlevelse er optimalisert ved RRM ved 25 års alder og risikoreduserende oophorektomi (RRBSO) ved 40 års alder (535).

Kvinner med andre høypenetrante genfeil (f.eks. *PTEN*, *TP53*) bør også opplyses om at RRM kan være et tilbud. Unntaksvis kan dette også være aktuelt hos kvinner med svært høy risiko for brystkreft uten kjent genfeil.

Det er ingen holdepunkt for at sentinel node diagnostikk er nødvendig (536).

Det er ikke indikasjon for radiologiske eller kliniske kontroller av friske pasienter operert med RRM.

17.4.2 Risikoreduserende mastektomi hos BRCA genfeilbærere med brystkreft i sykehistorien

Anbefaling om kirurgi hos *BRCA1/2* pasienter med brystkreft er kompleks og kirurgisk strategi bør ta hensyn til behandling av aktuell kreftsykdom, prognose, alder og eventuell komorbiditet.

BRCA genfeilbærere har økt risiko for så vel ipsilateral som kontralateral **brystkreft** (537).

- **Primær kirurgisk behandling**
  Prospektive, randomiserte studier som sammenligner brystbevarende kirurgi (BCT) med mastektomi hos kvinner med *BRCA*-genfeil vil mest sannsynlig aldri gjennomføres. Observasjonsstudiene av BCT for mutasjonsbærere er per i dag små i størrelse og har for kort observasjonstid til å kunne gi noen sikker konklusjon på om dette er trygt. Studier med lenger observasjonstid viser imidlertid en økt risiko for ipsilateralt residiv men ingen signifikant forskjell i brystkreftspesifikk eller total dødelighet mellom de to gruppene (82). I en svensk studie var 15 års kumulativ risiko for ipsilateral brystkreft funnet å være 32 % etter BCT (538).

På generelt grunnlag anbefales således ikke BCT hos kvinner med *BRCA*-genfeil, men kan vusrderes der økt risiko for ipsilateralt residiv eller kontralateral cancer ikke vil ha prognostisk betydning.

Ved ukjent mutasjonsstatus vil BCT kunne være et godt alternativ i påvente av resultatet av gentest. Senere komplementerende kirurgi kan da gjøres tilpasset den adjuvante behandlingen.

- **Kontralateral profylaktisk mastektomi (CPM)**
  Hos pasienter uten påvist genfeil er den kumulative risikoen for kontralateral brystkreft omkring 0,5–0,7 % per år % med en livstidsrisiko på omkring 14 % (539-541). Kvinner med *BRCA*-genfeil har økt risiko for kontralateral brystkreft (81;542;543). I en nyere prospektiv studie ble den kumulative insidensen 20 år etter index cancer funnet å være 41 % hos kvinner med *BRCA1*-genfeil og 21 % hos kvinner med *BRCA2*-genfeil (516). Den absolutte risiko for kontralateral brystkreft reduseres ikke signifikant hvis pasientene får sin primære cancer etter fylte 50 år (138), men flere studier har nå vist bedret total overlevelse etter CPM hos kvinner med *BRCA*- genfeil som har hatt unilateral brystkreft. Gevinsten av inngrepet er høyere jo yngre pasientene er (81;544).

  Følgelig skal bilateral mastektomi skal tilbys, men alder og prognostiske faktorer ved index cancer bør være med i behandlingsanbefalingen.

17.4.3 Risikoreduserende bilateral salpingo-ooforektomi

Kvinner med genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* har økt risiko for epitelial eggstokkreft, oftest av høygradig serøs type. Friske kvinner med påvist genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* anbefales risikoreduserende salpingo-ooforektomi, se Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft (133;545;546). Hormonsubstitusjon etter inngrepet skal gis til alle kvinner som ikke har hatt brystkreft, fram til alder for naturlig menopause (546;547). Risikoreduserende salpingo-ooforektomi har også vist effekt på overlevelse hos kvinner med gjennomgått brystkreft (548;549), men i slike tilfeller bør det som vanlig tas hensyn til behandling av aktuell kreftsykdom, prognose, alder og eventuell komorbiditet.

17.5 Onkologisk behandling av arvelig brystkreft

For neoadjuvant behandling av brystkreft hos kvinner med *BRCA*-genfeil vises det til handlingsprogrammet, kapittel 7.

18 Metode

18.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

Nasjonal helseplan (2007–2010) (550) 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 utgivelsestidspunktet 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. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer bør en dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

18.2 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 ble opprinnelig basert på en oppdatering av Norsk Bryst Cancer gruppe (NBCG) sin «Blåbok» (551).
- 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:
  - Guidelines international network: http://www.g-i-n.net/
  - NICE, UK: http://www.nice.org.uk/
  - 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/

18.3 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	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	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.

18.4 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 handlingsprogrammene for kreftbehandling er et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet (2006–2009*) (552). 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 i en årrekke 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 Gruppegruppe (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.

Første utgave av handlingsprogrammet (20.12.2007–23.05.2013) IS-1524

En arbeidsgruppe med følgende sammensetning startet januar 2006 sitt arbeid.

Erik Wist (leder av NBCG)	Oslo universitetssykehus, Ullevål,
Bjørn Naume (sekr. i NBCG)	Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Pål Møller	Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Seksj. Gen.v.
Hans Fjøsne	St. Olavs hospital. Kir.klinikk.
Per Lønning, prof.	Haukeland universitetssykehus. Onk.avd.
Gun Anker (alt. Til Lønning)	Haukeland universitetssykehus. Onk.avd.
Per Skaane	Ullevål universitetssykehus. Brystdiag.sent.
Hilde Bjørndal (alt. til Skaane)	Rikshospitalet-Radiumhospitalet/ Mammografiscreenings-prosjektet i Akershus
Rolf Kåresen	Ullevål universitetssykehus. Gastrokir.avd.
Ellen Schlichting (alt. til Kåresen)	Ullevål universitetssykehus. Gastrokir.avd.
Steinar Lundgren	St. Olavs hospital. Kreftavd.
Terje Risberg	Universitetssykehuset Nord-Norge. Kreftavd.
Frimann Rosenlund	Universitetssykehuset Nord-Norge. Kir.avd.
Torill Sauer	Ullevål universitetssykehus. Pat.avd.
Elin Mortensen (alt. til Sauer)	Universitetssykehuset Nord-Norge. Pat.avd.

Turid Aas	Haukeland universitetssykehus. Kir.avd.
Nils Høva	Allmennpraktiker
Inger Storvik	Kreftsykepleier
Kari Fismen	Fysioterapeut
Åse Sagen	Fysioterapeut
Kristin H. Svanqvist	Statens legemiddelverk
Inger Natvig Norderhaug	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

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

Andre utgave av handlingsprogrammet (24.05.2013–20.02.2014) IS-2063

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 retningsinjer for rekonstruksjon etter brystkreft ble levert april 2012. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet i april/mai 2013 og handlingsprogrammets 2. versjon ble publisert 24.05.2013.

Tredje utgave av handlingsprogrammet (21.02.2014–19.06.2014) IS-2169

Ytterligere noen endringer ble inkludert etter NBCGs vedtak i juni og november 2013. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet i januar/februar 2014 og handlingsprogrammets 3. versjon ble publisert 21.02.2014.

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

- 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 avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Fjerde utgave av handlingsprogrammet (20.06.2014–13.10.2014) IS-2201

Handlingsprogrammets 4. utgave ble publisert 20.06.2014 når legemidlene Trastuzumab (Herceptin) til subcutan injeksjon i førstelinje behandling av HER2-postiv metastatisk brystcancer, Eribulin (Halaven) som 2./3. linje kjemoterapi ved metastatisk brystkreft og Pertuzumab (Perjeta) i førstelinje behandling av HER2-postiv metastatisk brystcancer var vurdert i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. De regionale helseforetakenes fattet beslutninger vedrørende disse i beslutningsforum den 19.05.2014 og Helsedirektoratet endret nasjonale anbefalinger vedrørende de tre legemidlene.

Femte utgave av handlingsprogrammet (14.10.2014–18.12.2014) IS-2232

Handlingsprogrammet ble revidert etter vedtak i NBCGs styringsgruppemøte den 12.06.2014. Helsedirektoratet mottok i september 2014 forslag til revidert handlingsprogram og ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet i september/oktober 2014. Handlingsprogrammets 5. versjon ble publisert 14.10.2014.

Sjette utgave av handlingsprogrammet (19.12.2014–26.03.2015) IS-2265

Fra 1. januar 2015 innføres Pakkeforløp for brystkreft. De tidligere forløpstidene i handlings-program for brystkreft ble i denne versjonen erstattet av de nye tidene i Pakkeforløp for brystkreft.

Sjuende utgave av handlingsprogrammet (27.03.2015–11.02.2016) IS-2316

Nytt i denne utgaven:

1. Bruk av klips anbefales i forbindelse med BCT av kvinner under 50 år for å lette planlegging av strålebehandling (ved indikasjon for boost).
2. Det er åpning for bruk av BCT etter særskilte kriterier for pasienter med T3 svulster som mottar preoperativ systemisk behandling.
3. Relatert til arvelig brystkreft: Nye anbefalinger for gentesting/henvisning til genetisk veiledning.
4. Informasjon om pakkeforløp er inkludert.
5. Øvrige endringer er presiseringer/harmonisering av tekst uten endringer i anbefalingene.
6. Pertuzumab (Perjeta) i førstelinje behandling av HER2-positiv metastatisk brystcancer er vurdert i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. De regionale helseforetakenes beslutningsforum besluttet den 16.03.2015 følgende vedrørende Pertuzumab (Perjeta): Pertuzumab (Perjeta) kan innføres til behandling av brystkreft med spredning.

Åttende utgave av handlingsprogrammet (12.02.2016) IS-2440

Det nye Handlingsprogrammet inkluderer endringer i henhold til følgende:

Utredning

- Det er lagt inn klargjørende tekst for indikasjon for åpen biopsi/merkebiopsi.
- Grunnlag for MUGA undersøkelse før oppstart av adjuvant behandling er innskrenket til pasienter som skal gjennomføre behandling med trastuzumab, dersom det ikke foreligger annen individuell risiko.

Kirurgi

- Det er nå åpnet for å utelate aksilledisseksjon etter påvist metastase til sentinel node også når det gjennomføres mastektomi, etter kriterier som fra tidligere beskrevet i forbindelse med brystbevarende kirurgi.
- Ved preoperativ systemisk behandling kan aksilledisseksjon utelates i forbindelse med det kirurgiske inngrep dersom det ikke er påvist patologi i aksille før oppstart av behandling og sentinel node undersøkelsen etter preoperativ behandling er negativ.

Strålebehandling

- Hypofraksjonert behandling 2.67 Gy x 15 sidestilles med konvensjonelt fraksjonert strålebehandling 2 Gy x 25 for følgende grupper:
  - For pasienter med infiltrerende brystkreft som gjennomgår BCT med pT1-2pN0 status
  - For pasienter med infiltrerende brystkreft hvor det er indikasjon for strålebehandling av regionale lymfeknuter (uavhengig av om det er gjennomført BCT eller masctectomi)
  - For pasienter med DCIS hvor det er utført BCT med grunnlag for stråleterapi
  - For pasienter hvor det er utført mastectomi og det likevel er behov for strålebehandling av kun brystvegg
- Ny mal for inntegning av målvolum for den lokoregionale strålebehandling er inkludert i Handlingsprogrammet.

Systemisk adjuvant behandling

- Hormonbehandling ved hormonreseptor positiv brystkreft:
  - Ovariefunksjonsuppresjon (OFS) med goserelin anbefales i tillegg til tamoxifen eller AI til pasienter under 35 år hvor det er indikasjon for kjemoterapi, og ut i fra risikoprofil hos pasienter over 35 år som ikke mister menstruasjonen etter kjemoterapi eller får tilbake menstruasjonen i løpet av 8 måneder etter kjemoterapi.
- Ikke-hormonell behandling:
  - Anbefalingen knyttet til bruk av antracyklinholdig kjemoterapi er endret fra bruk av FEC60 eller FEC100, til EC90. Dersom det er indikasjon for antracyklinholdig kjemoterapi, anbefales alle pasienter å motta 4 kurer EC90.
  - Pasienter med HER2 positiv brystkreft med klassifikasjon pT1a-bpN0 bør behandles med 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab, etterfulgt av trastuzumab som monoterpi til totalt 1 års total behandlingstid. Bruk av EC90 før taxan anbefales ikke for denne undergruppen av HER2 positive pasienter.
  - Ved preoperativ behandling av pasienter med BRCA mutasjonsbærertilstand anbefales å legge til carboplatin i kjemoterapiopplegget (gis i kombinasjon med ukentlig paclitaxel).

Systemisk behandling ved metastaser

- EC60 erstatter bruk av FEC 60, dersom en ønsker å benytte kombinasjonsregimer med antracyklinholdig kjemoterapi.
- Ved BRCA mutasjonsbærertilstand hos HER2 negative anbefales bruk av carboplatin som første linjes behandling.
- Det bør gjøres DPYD genotyping av pasienter som behandles med 5FU/fluoropyrimidiner (i forhold til Handlingsprogrammet vil dette gjelde primært capecitabine).
- Ved behandling av skjelettmetastaser og indikasjon for zoledronsyre, anbefales denne behandling nå administrert hver 3. måned fra start.

Systemisk behandling generelt

- Subcutant trastuzumab er sidestilt behandling med intravenøs trastuzumab (gjelder både i adjuvant og i metastatisk situasjon).

Behandlingsalgoritmer

Følgende nye behandlingsalgoritmer er inkludert:

- lokalbehandling ved primært operabel mammacancer
- lokalbehandling i sammenheng med preoperativ systemisk behandling
- adjuvant systemisk behandling
- behandling av lokalavansert brystkreft
- ikke-hormonell behandling av metastatisk brystkreft

Det er i tillegg utført noen mindre redaksjonelle endringer.

Niende utgave av handlingsprogrammet (12.06.2017–05.10.2017) IS-2634

Retningslinjene ble i vinter 2016/2017 oppdatert av arbeidsutvalget i Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) bestående av følgende personer:

- Professor Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (leder)
- Overlege Turid Aas, Avdeling for Bryst og endokrinkirurgi, Haukeland universitetssykehus (sekretær)
- Professor Steinar Lundgren, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital
- Seksjonsoverlege Ellen Schlichting, Seksjon for bryst og endokrin kirurgi, Oslo universitetssykehus
- Overlege Hans Petter Eikesdal, Kreftavdelingen Haukeland universitetssykehus

Arbeidsutvalget i NBCG leverte utkast til oppdatering av retningslinjene mars 2017. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet i april/mai 2017 og handlingsprogrammets 9. versjon ble publisert 12.06.2017.

Nytt i niende utgave av handlingsprogrammet

Patologi

I kapittelet om diagnostikk er patologidelen revidert.

Brystkreft hos menn

- Det foreligger et nytt kapittel om brystkreft hos menn.

Kirurgi

- **Det er vedtatt nye prosedyrer for klipsmerking av tumorseng ved BCT** og i tumor før neoadjuvant systemisk behandling BCT.
- **Lipofilling og registering av slik behandling**: Det er utarbeidet nye retningslinjer og krav om registrering av lipofilling i NBCR.
- **Presisering vedrørende bilateral ca mamma**: Preoperativ behandling for stor tumor på den ene siden, cT1-2 cN0 på kontralateral side: Ved kirurgi kan SN diagnostikk gjøres og tolkes i tråd med Z0011 studien på kontralateral side.
- **Når cT2 ved operasjon viser seg å være pT3**: Disse pasientene bør ha systemisk behandling som lokalavansert brystkreft, men hvor all behandling gis adjuvant. Ved primæroperasjon uten preoperativ behandling for cT2 tumor og hvor det postoperativt ble påvist pT3 og mikrometastaser til SN, kan AD utelates.
- **Vanskelige lokoregionale residiv** med spørsmål om kirurgisk behandling: pasientene bør henvises til regionalt senter for multidisiplinær vurdering.

Strålebehandling

- Ut i fra foreliggende dokumentasjon inkludert betydningen av tumor og lymfeknutestadium, og også oversikt over sannsynlig drenasje av lymfe til parasternale lymfeknuter, anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:
  - Ved påvist metastase til axille og samtidig medialt eller sentralt lokalisert tumor med høy residivrisiko (for eksempel stor tumor, utbredte axillære lymfeknutemetastaser eller ugunstige tumorbiologiske karakteristika)
  - Positiv sentinel node i mammaria internagebetet.
- En del pasienter med T3 tumores blir av og til operert primært (ikke erkjent før operasjonen). I så fall gjelder de retningslinjer for postoperativ strålebehandling som ved lokalavansert brystkreft.
- Det er vedtatt endringer i kirurgi/ståleterapiretningslinjer knyttet til Boostbestråling.

Medikamentell systemisk behandling

- Variabiliteten gjør at eksakte cut-off for Ki67 som utgangspunkt for valg av adjuvant behandling, forlates. Adjuvant behandlingsskjema er derfor endret. Genprofiltester (Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna) har god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser. Testene er nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos HER+ HER2- pasienter; LumA versus LumB, som har betydning for behandlingsvalg. Som følge av dette er det vedtatt å inkludere bruk av slike tester.

Metastatisk sykdom

- Det poengteres at for pasienter med hormonsensitiv metastatisk brystkreft er endokrin behandling «drug of choice» selv ved viscerale metastaser, med noen få unntak.
- Palbociclib i kombinasjon med AI er inkludert i retningslinjene for endokrin behandling hos undergrupper i første linje, på linje med andre behandlingsvalg. Palbociclib i kombinasjon med fulvestrant er på samme måte inkludert i retningslinjene som behandlingsvalg i andre linje.
- Konferer nytt behandlingsalgoritme for full oversikt (se under fanen behandlingsskjemaer)

Tiende utgave av handlingsprogrammet (06.10.2017–07.08.2018) IS-2669

Nytt i tiende utgave av handlingsprogrammet

Behandlingsanbefalinger HER2-positive pasienter

I møte i Beslutningsforum for nye metoder 15.08.2017 ble det besluttet at Trastuzumab emtansin (Kadcyla) kan innføres til behandling for pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter førstelinjebehandling. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens prisnivå. Dette ble lagt inn i handlingsprogrammet i kap. 14 på side 136.

Ellevte utgave av handlingsprogrammet (08.07.2018–16.01.2019) IS-2736

Arbeidsutvalget i NBCG leverte utkast til oppdatering av retningslinjene mars 2018. Helsedirektoratet ferdigstilte handlingsprogrammet i mai/juni 2018 og handlingsprogrammets 11. versjon ble publisert 08.07.2018.

Nytt i ellevte utgave av handlingsprogrammet

Justert staging/ TNM anbefaling

Det foreligger ny staging/TNM anbefalinger fra American Joint Committee of Cancer (AJCC) som er gjeldende fra 2018. Det viktigste her er:

- Spesifisering av definisjon T4 tumor. Følgende T4 definisjon vil være gjeldende:
  - T4: Tumor uavhengig av størrelse, men med affeksjon av hud eller brystvegg slik som anført under T4a, T4b eller T4d.
    - T4a: Innvekst til brystvegg (ribben, intercostalmuskulatur, serratus anterior)
    - T4b: Med synlig ødem eller ulcerasjon vurdert ved klinisk undersøkelse, inkludert peau d'orange. Tumorinfiltrasjon i hud som synlig (makroskopisk) og/eller palpabel tumorknute må være adskilt fra primærtumor (som satellitt tumorknute) for å klassifiseres som T4b (vil ellers klassifiseres i tråd med tumorstørrelse).
    - T4c: Både T4a og T4b
    - T4d: Inflammatorisk carcinom
- Spesifisering av hvordan ypT (etter neoadjuvant behandling) defineres: det er den største enkelttumor som bestemmer T.
- Multifokale klassifiseres som (m), den største tumor gir pT-klassifikasjonen.
- Immunhistokjemi og genekspresjonsprofiler tas inn som del av staging i AJCC (som prognostisk staging).

Kirurgi

Hudbesparende mastektomi ved DCIS

Det er vist at risiko for lokalt residiv etter mastektomi er større dersom det er gjort hudbesparende inngrep kontra konvensjonell mastektomi. Risikoen synes størst hos unge pasienter og dersom det er knappe marginer ventralt. Det er derfor presisert nødvendigheten av å ta hensyn til dette i kirurgien.

Endring av retningslinjer vedrørende kontraindikasjoner ved brystbevarende kirurgi (BCT) ved to eller flere tumores i ulike kvadranter/sektorer i bryst

Det har tidligere kun vært anbefalt å gjøre BCT dersom to eller flere tumores var beliggende i samme sektor/kvadrant.

Det er nå åpnet for å kunne gjøre BCT selv om det er to eller flere tumores i ulike sektorer av brystet. Dette kan eventuelt kreve to snitt. I praksis vil det oftest dreie seg om to (og ikke flere) tumores.

Kontralateral mastektomi

En setning i kapittelet om rekonstruksjon er endret til «Det er ikke generell indikasjon for profylaktisk fjerning med eller uten rekonstruksjon av kontralateralt bryst ved diagnose brystkreft. Pasienten må informeres om at det ikke bedrer overlevelsen.»

Strålebehandlingsteknikk mot bryst/brystvegg +/- regionale lymfeknuter

Følgende informasjon er inkludert i revidert handlingsprogram:

Strålebehandlingsteknikk besluttes i tråd med den enkelte stråleterapiinstitusjons behandlingsopplegg. Konvensjonell strålebehandling (3D-CRT) oppfattes som standard per i dag. Tangentiell intensity modulated radiation therapy (t -IMRT) kan være et godt alternativ der en ikke oppnår adekvat dosedekning til CTV. I enkelte tilfeller kan m-IMRT eller volumetric modulated arc therapy (VMAT) vurderes benyttet. Disse teknikker kan være spesielt aktuelle der en ikke får en akseptabel doseplan med konvensjonell teknikk, enten ved inadekvat dose til CTV eller ved for høy dose til risikoorgan. Det understrekes likevel at både m-IMRT og VMAT gir et større volum med lavdosebestråling til kontralateralt bryst og lunge. Det mangler langtidsobservasjon etter bruk av disse dynamiske teknikkene med tanke på risiko for sekundærkreft og andre senskader. Valget om å bruke slike teknikker bør derfor gjøres etter en grundig vurdering av risiko/nytte profilen ved strålebehandlingsplanen.

Adjuvant og neoadjuvant systemisk behandling

Neoadjuvant behandling inklusive kirurgi etter neoadjuvant behandling

Det åpnes nå for neoadjuvant behandling av pasienter med brystkreft i stadium 2 spesielt ved HER2+ eller trippel negativ brystkreft. For den nevnte pasientgruppen gjelder dette sykehus som innehar kompetanse, men som ikke tidligere har hatt ansvar for neoadjuvant behandling.

Fordelene med å behandle disse pasientene preoperativt er:

1. Prospektivt å kunne evaluere behandling og eventuelt endre den.
2. Å kunne de-eskalere kirurgi, dvs øke andel BCT med små inngrep og å redusere antall axilledisseksjoner.
3. Deltagelse i kliniske studier oppfattes som viktig ved neoadjuvant behandling.

Man har per i dag ikke evidens for å si at det bedrer prognosen ved å gjennomføre neoadjuvant behandling selv om en mulighet for å kunne monitorere effekt av terapi og ved manglende respons evt skifte kan optimalisere behandlingen. Neoadjuvant behandling krever at den faglige kompetansen hos alle i det tverrfaglige temaet er høy (patologidiagnostikk, radiologi, kirurgi, onkologi). Kirurgene trenger å opparbeide seg mer erfaring med BCT og SN etter neoadjuvant behandling (merkeprosedyrer, indikasjoner osv.). Nye kirurgiske teknikker for merking og lokalisering av tumores i bryst og SN er snart tilgjengelig og bør prøves ut på sykehus med neoadjuvant behandlingserfaring. Det er fremdeles ønskelig at neoadjuvant behandling av T3 tumores gjøres ved de regionale sentra som per i dag gjennomføres slik behandling. Dette er begrunnet i at det fremdeles er behov for erfaring med den radiologiske diagnostikk underveis i behandlingen i forhold til beslutninger om valg av brystbevarende behandling, samt for å få etablert kirurgisk kvalitet og kunnskap knyttet til denne behandlingen. Denne erfaringen er viktig for å gi oss bedrede fremtidige retningslinjer for alle sykehus. Følgende faktorer bør være på plass for å gjennomføre neoadjuvant behandling: Gode og

detaljerte behandlingsforløp med komplett multidisiplinært team er av stor betydning for kvalitet i den neoadjuvante behandling. Multidisiplinær tilnærming som inkluderer tilstedeværende kompetanse i form av BDS med tilstrekkelig MR kapasitet og kompetanse for å vurdere respons på og gjenværende tumorvev etter neoadjuvant behandling, biopsimulighet, logistikk for innleggelse av klips, både kirurgisk og plastikkirurgisk miljø som behersker og har tilstrekkelig erfaring for både vurderinger av BCT mulighet etter neoadjuvant behandling, samt primære rekonstruksjonskompetanse.

Endring av retningslinjene for axillekirurgi etter neoadjuvant behandling hos pasienter som før terapi var cN1 og er blitt ycN0 etter behandlingen

Det ble vedtatt at aksilledisseksjon (AD) kan utelates hos pasienter som før terapi var cN1 og etter terapi blitt ycN0.

Forutsetninger:

- cT2 eller cT3 (ikke cT4)
- cN1 (ikke cN2/N3)
- Det brukes både fargestoff og radioaktivt stoff
- Det gjøres AD dersom sentinel node (SN) prosedyre mislykkes
- Det gjøres AD for positiv SN, også mikrometastaser (men ikke ITC)
- Minst 3 SN fjernes (gir lavere andel falsk negativ SN, 7–9 %); (palpable, makroskopisk unormale lymfeknuter inkludert).

Utdypende kommentar spesielt knyttet til pasienter med cT2 tumores: Stadig flere pasienter i denne gruppen får neoadjuvant behandling (spesielt i studier). Dersom de etter neoadjuvant behandling har mikrometastaser i SN skal det gjennomføres AD, selv om cT2 tumores uten neoadjuvant behandling ikke trenger det ihht Z0011 studien. Årsaken er at hos disse pasientene oppfattes ikke responsen på den neoadjuvante behandling som god nok (fortsatt tilstedeværende mikrometastaser). Vanligvis skal de heller ikke ha strålebehandling mot regionale lymfeknuter, i motsetning til pasienter med cT3 tumores.

Mikroforkalkninger som gjenstår på rtg mammografi etter neoadjuvant behandling bør være med i resektatet/ablasatet.

BCT etter neoadjuvant behandling

Det har tidligere vært skrevet at regress til cirka 3 cm er nødvendig for å kunne gjøre BCT. Man tar nå bort denne størrelsesangivelsen, og vil i stedet presisere at det må ha vært så god respons at man ved inngrepet må forvente å få frie marginer.

Ny retningslinjer for pT1cpN0 HER2 positiv brystkreft

På grunn av den meget gode prognose ved kun bruk av paklitaxel i kombinasjon med trastuzumab hos pN0 pasienter med pT1 tumores (hvor 42 % var pT1c) (Tolanet et al NEJM 2015) og en oppdatert oversikt fra ASCO 2017 (Tolaney et al, #511) som viser en 5 års DFS på 96.3 (95 % CI 94.4–98.2), har NBCG valgt å utvide vår tidligere anbefaling om kun bruk av paklitaxel/trastuzumab (uten EC90) for pT1a-b pN0 til også å gjelde pT1cpN0 pasientene. Dette er også i tråd med anbefalinger fra St. Gallen 2017.

Bruk av zoledronsyre for pasienter under 55 år som er postmenopausale

I tråd med internasjonale anbefalinger oppdaterer vi retningslinjene om bruk av adjuvant zoledronsyre til også å gjelde spontant postmenopausale pasienter under 55 år (i tillegg til de som er indusert postmenopausale som følge av goserelin). Det betyr at medikamentet gis til

pasienter som er indusert eller reelt postmenopausale. Man må ha lav terskel for sensitiv hormonanalyse (østradiolanalyse), hvis det foreligger tvil om menopausal status.

Kapitlet om arvelig brystkreft er revidert (konferer handlingsprogrammet).

Tolvte utgave av handlingsprogrammet (17.01.2018) IS-2760

Nytt i tolvte utgave av handlingsprogrammet

Revisjon av kapittel 4, Diagnostikk og utredning
Dette kapittelet er gjennomarbeidet av radiologigruppen og revidert. Det som omhandler patologi ble revidert for kort tid siden og er uendret i denne utgaven.

Revisjon av kapittel 5, Kirurgisk behandling
Dette kapittelet er revidert og utvidet. Det er også åpnet for autolog primær rekonstruksjon. Økt komplikasjonsrisiko etter primær rekonstruksjon med påfølgende strålebehandling har blitt omtalt ytterligere, men behandlingen er ikke kontraindisert. Pasientene som opplever komplikasjon vil ha samme mulighet for sekundær rekonstruksjon senere. Det er tatt inn et lite avsnitt om sjeldent forekommende lymfomutvikling i forbindelse med proteser.

Arvelig kreft
Det er endret øvre aldersgrense for gentesting for pasienter med brystkreft uten familie-historie. Ny øvre aldersgrense er nå 60 år.

18.5 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.

18.6 Ressursmessige konsekvenser

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

18.7 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.

Vedlegg

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	1191delC	373X	c.1072delC	p.Leu358CysfsX16
11	4184delTCAA	1364X	c.4065_4068delTCAA	p.Asn1355LysfsX10
11	3726C>T	R1203X	c.3607C>T	p.Arg1203X
IVS17	5194-2A>C		c.5075-2A>C	
8-13	del exon 8-13		c.442-1898_4358-1400del23763	
20	5382insC	1829X	c.5266dupC	p.Gln1756ProfsX74
17	5166G>T	E1683X	c.5047G>T	p.Glu1683X
1-13	del exon 1-13			
11	3450delCAAG	1115X	c.3331_3334delCAAG	p.Gln1111AsnfsX5
11	3171insTGAGA	1023X	c.3048_3052dupTGAGA	p.Asn1018MetfsX6
13	dup exon 13	1460X	c.4186-1787_4358-1668dup6081	
11	1569G>T	G484X	c.1450G>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	5445delTTTAAGT	1739X	c.5217_5223delTTTAAGT	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. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2015: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2015/
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. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012;380(9855):1778-86.
4. 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.
5. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD001877.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Vainio H, Bianchini F, red. Breast cancer screening. Lyon: IARC Press; 2002. IARC Handbooks of cancer prevention volume 7.
10. 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.
11. Research based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program: final report. Oslo: Research Council of Norway; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/444d08daf15e48aca5321f2cefaac511/mammografirapport-til-web.pdf
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. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63.
16. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208. nr. 1208.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. Cold S, During 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT, 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.
26. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD005212.
27. 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.
28. Lehman CD, Lee AY, Lee CI. Imaging management of palpable breast abnormalities. AJR Am J Roentgenol 2014;203(5):1142-53.
29. Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C, et al. ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. J Am Coll Radiol 2016;13(11s):e31-e42.
30. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi CJ, Karellas A. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. Radiology 2008;246(2):434-43.
31. Kopans DB. Breast Imaging. 3. utg. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
32. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet 2010;375(9714):563-71.
33. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van Dalen T, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. Eur J Cancer 2011;47(6):879-86.
34. Sakakibara M, Nagashima T, Sangai T, Nakamura R, Fujimoto H, Arai M, et al. Breast-conserving surgery using projection and reproduction techniques of surgical-position breast MRI in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. J Am Coll Surg 2008;207(1):62-8.
35. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, Aberg W, Lofgren L, Iliescu G, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. World J Surg 2014;38(7):1685-93.

36. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. Ann Surg 2013;257(2):249-55.
37. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. Eur Radiol 2015;25(12):3669-78.
38. Mann RM, Loo CE, Wobbes T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KG, et al. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2010;119(2):415-22.
39. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 2013;105(5):321-33.
40. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, von Minckwitz G, Mamounas E, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. Br J Cancer 2013;109(6):1528-36.
41. Marinovich ML, Sardanelli F, Ciatto S, Mamounas E, Brennan M, Macaskill P, et al. Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. Breast 2012;21(5):669-77.
42. Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. Eur Radiol 2007;17(2):581-8.
43. 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.
44. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312(3):146-51.
45. Simpson JF, Page DL. Pathology of preinvasive and excellent-prognosis breast cancer. Curr Opin Oncol 1997;9(6):512-9.
46. Schnitt SJ, Collins LC. Columnar Cell Lesions and Flat Epithelial Atypia of the Breast. Seminars in Breast Disease 2005;8(2):100-11.
47. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. Adv Anat Pathol 2003;10(3):113-24.
48. Schnitt S, Collins LC, Lakhani SR, Simpson P. Flat epithelial atypi. I: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijever MJ, red. WHO classification of tumours of the Breast. 4 utg. Lyon: IARC Press; 2012. s. 87.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Lakhani SR, Schnitt S, O'Malley F, Van de Vijver MJ, Simpson PT, Palacios J. Lobular neoplasia. I: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, red. WHO classification of Tumours of the Breast. 4. utg. Lyan: IARC; 2012. s. 77-80.
53. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2015;12(4):227-38.
54. 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.

55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam 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.
59. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. Lancet Oncol 2006;7(9):756-65.
60. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, 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.
61. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto 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.
62. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, red. TNM: classification of malignant tumours. 8. utg. Oxford; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
63. Aziz S, Wik E, Knutsvik G, Klingen TA, Chen Y, Davidsen B, et al. Extra-nodal extension is a significant prognostic factor in lymph node positive breast cancer. PLoS One 2017;12(2):e0171853.
64. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31(31):3997-4013.
65. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, Ibrahim M, Starczynski J, Carder PJ, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. J Clin Pathol 2015;68(2):93-9.
66. Sobin LH, Wittekind C, red. TNM: classification of malignant tumours. 6. utg. New York: Wiley-Liss; 2002.
67. Greene FL. AJCC cancer staging manual/American joint committee on cancer. 6. utg. New York: Springer; 2002.
68. Chan SW, Cheung PS, Lam SH. Cosmetic outcome and percentage of breast volume excision in oncoplastic breast conserving surgery. World J Surg 2010;34(7):1447-52.
69. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. Br J Surg 2003;90(12):1505-9.
70. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. Ann Surg 2003;237(1):26-34.
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, Struikmans 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;345(19):1378-87.

73. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, Mirza N, Singletary SE, Kuerer 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. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Larson KE, Grobmyer SR, Valente SA. Evaluation of recurrence patterns and survival in modern series of young women with breast cancer. Breast J 2018;24(5):749-54.
81. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ 2014;348:g226.
82. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2014;144(3):443-55.
83. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Br J Surg 2007;94(10):1189-200.
84. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 2012;48(18):3342-54.
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. van Laar C, van der Sangen MJ, Poortmans PM, Nieuwenhuijzen GA, Roukema JA, Roumen RM, et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. Eur J Cancer 2013;49(15):3093-101.
90. Landercasper J, Attai D, Atisha D, Beitsch P, Bosserman L, Boughey J, et al. Toolbox to Reduce Lumpectomy Reoperations and Improve Cosmetic Outcome in Breast Cancer Patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. Ann Surg Oncol 2015;22(10):3174-83.
91. Campbell EJ, Romics L. Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature. Breast Cancer: Targets and Therapy 2017;9:521-30.
92. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. Ann Surg Oncol 2016;23(10):3247-58.
93. Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, Romics L. Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. Breast 2017;32:179-85.
94. Hamdi M, Spano A, Van Landuyt K, D'Herde K, Blondeel P, Monstrey S. The lateral intercostal artery perforators: anatomical study and clinical application in breast surgery. Plast Reconstr Surg 2008;121(2):389-96.
95. McCulley SJ, Schaverien MV, Tan VK, Macmillan RD. Lateral thoracic artery perforator (LTAP) flap in partial breast reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2015;68(5):686-91.
96. Rusby JE, Paramanathan N, Laws SA, Rainsbury RM. Immediate latissimus dorsi miniflap volume replacement for partial mastectomy: use of intra-operative frozen sections to confirm negative margins. Am J Surg 2008;196(4):512-8.
97. Piper M, Peled AW, Sbitany H, Foster RD, Esserman LJ, Price ER. Comparison of Mammographic Findings Following Oncoplastic Mammoplasty and Lumpectomy Without Reconstruction. Ann Surg Oncol 2016;23(1):65-71.
98. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(1):47-56.
99. Schaverien MV, Stallard S, Dodwell D, Doughty JC. Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery - a systematic review. Eur J Surg Oncol 2013;39(11):1179-85.
100. Furet E, Peurien D, Fournier-Bidoz N, Servois V, Reyal F, Fourquet A, et al. Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? Eur J Surg Oncol 2014;40(7):830-4.
101. Murphy C, Anderson PR, Li T, Bleicher RJ, Sigurdson ER, Goldstein LJ, et al. Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(1):69-76.
102. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015;26(8):1533-46.
103. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Ann Surg Oncol 2014;21(3):704-16.

104. 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.
105. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34(33):4040-6.
106. Robertson SA, Rusby JE, Cutress RI. Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. Br J Surg 2014;101(8):899-911.
107. Griepsma M, de Roy van Zuidewijn DB, Grond AJ, Siesling S, Groen H, de Bock GH. Residual breast tissue after mastectomy: how often and where is it located? Ann Surg Oncol 2014;21(4):1260-6.
108. Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, Tan K, Morris J, Bundred N. Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. Ann Surg Oncol 2017;24(4):1071-6.
109. Zhang H, Li Y, Moran MS, Haffty BG, Yang Q. Predictive factors of nipple involvement in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2015;151(2):239-49.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349(6):546-53.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.

121. 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.
122. Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, Stempel MM, Patil S, Jochelson MS. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised? Ann Surg Oncol 2017;24(6):1492-8.
123. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 1.2012. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
124. Lee LA, Silverstein MJ, 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.
125. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane 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.
126. 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.
127. 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 2001;345(3):159-64.
128. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van t, 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.
129. 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.
130. Evans DG, Baildam 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Hagen AI, Tretli S, Maehle L, Apold J, Veda N, Moller P. Survival in Norwegian BRCA1 mutation carriers with breast cancer. Hered Cancer Clin Pract 2009;7(1):7.
136. Møller 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.
137. Moller P, Evans DG, Reis MM, Gregory H, Anderson E, 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.
138. 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.

139. Lagendijk M, van Egdom LSE, Richel C, van Leeuwen N, Verhoef C, Lingsma HF, et al. Patient reported outcome measures in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2018;44(7):963-8.
140. Nelson JA, Disa JJ. Breast Reconstruction and Radiation Therapy: An Update. Plast Reconstr Surg 2017;140(5S Advances in Breast Reconstruction):60s-8s.
141. D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;(7):CD008674.
142. 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.
143. Nedumpara T, Jonker L, Williams MR. Impact of immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence and survival. Breast 2011;20(5):437-43.
144. Ayoub Z, Strom EA, Ovalle V, Perkins GH, Woodward WA, Tereffe W, et al. A 10-Year Experience with Mastectomy and Tissue Expander Placement to Facilitate Subsequent Radiation and Reconstruction. Ann Surg Oncol 2017;24(10):2965-71.
145. Thorarinsson A, Fröjd V, Kölby L, Ljungdal J, Taft C, Mark H. Long-Term Health-Related Quality of Life after Breast Reconstruction: Comparing 4 Different Methods of Reconstruction. Plast Reconstr Surg Glob Open 2017;5(6):e1316.
146. Jagsi R, Momoh AO, Qi J, Hamill JB, Billig J, Kim HM, et al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. J Natl Cancer Inst 2018;110(2).
147. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, Hu Q, Van Zee K. The impact of postmastectomy radiotherapy on two-stage implant breast reconstruction: an analysis of long-term surgical outcomes, aesthetic results, and satisfaction over 13 years. Plast Reconstr Surg 2014;134(4):588-95.
148. Eriksson M, Anveden L, Celebioglu F, Dahlberg K, Meldahl I, Lagergren J, et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. Breast Cancer Res Treat 2013;142(3):591-601.
149. Invasive breast cancer. I: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 2.2017. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2017.
150. Quinn TT, Miller GS, Rostek M, Cabalag MS, Rozen WM, Hunter-Smith DJ. Prosthetic breast reconstruction: indications and update. Gland Surg 2016;5(2):174-86.
151. Olsen MA, Nickel KB, Fox IK, Margenthaler JA, Wallace AE, Fraser VJ. Comparison of Wound Complications After Immediate, Delayed, and Secondary Breast Reconstruction Procedures. JAMA surgery 2017;152(9):e172338.
152. Fertsch S, Hagouan M, Munder B, Schulz T, Abu-Ghazaleh A, Schaberick J, et al. Increased risk of recurrence associated with certain risk factors in breast cancer patients after DIEP-flap reconstruction and lipofilling-a matched cohort study with 200 patients. Gland Surg 2017;6(4):315-23.
153. Evren S, Khoury T, Neppalli V, Cappuccino H, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Kumar P. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): A Case Report. Am J Case Rep 2017;18:605-10.
154. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. Plast Reconstr Surg 2009;124(2):395-408.
155. Clarke MJ. Radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD003647.

156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Ragaz J, Olivotto 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.
161. 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.
162. 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.
163. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014;383(9935):2127-35.
164. 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.
165. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2015;373(4):307-16.
166. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. N Engl J Med 2015;373(4):317-27.
167. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86(5):860-6.
168. Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 2016;34(4):314-20.
169. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. Pract Radiat Oncol 2016;6(6):e219-e34.
170. Blumgart EI, Uren RF, Nielsen PM, Nash MP, Reynolds HM. Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011;130(2):699-705.

171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Stokes EL, Tyldesley S, Woods R, Wai E, Olivotto 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.
176. 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.
177. 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.
178. Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. Radiother Oncol 2015;114(1):50-5.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Spronk I, Schellevis FG, Burgers JS, de Bock GH, Korevaar JC. Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. Breast 2018;39:70-9.

185. Offersen B, Nielsen HM, Jacobsen EH, Nielsen MH, Krause M, Stenbygaard L, et al. OC-0596: Hypo- vs normofractionated radiation of early breast cancer in the randomized DBCG HYPO trial. Radiother Oncol 2018;127(Suppl 1):S312.
186. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. Radiother Oncol 2009;90(1):1-13.
187. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet 2014;383(9917):603-13.
188. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017;390(10099):1048-60.
189. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2016;387(10015):229-38.
190. Volum og doser ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. Oslo: Statens strålevern; 2003. Strålevern rapport 2003:12. Tilgjengelig fra: http://www.nrpa.no/dav/a1de986ad7.pdf
191. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol 2015;114(1):3-10.
192. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CP, Lagendijk 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. J Clin Oncol 2017;35(15):1641-9.
198. Taylor CW, Brønnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen MB, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. Radiother Oncol 2011;100(2):176-83.
199. Taylor C, McGale P, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. J Clin Oncol 2018;36(22):2288-96.

200. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, Cutter DJ, Darby SC, Jagsi R, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. Radiother Oncol 2017;122(3):416-22.
201. 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.
202. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(5):1207-19.
203. Westling P, Svensson H, Hele P. Cervical plexus lesions following post-operative radiation therapy of mammary carcinoma. Acta Radiol Ther Phys Biol 1972;11(3):209-16.
204. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. Radiother Oncol 2012;105(3):273-82.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.

217. 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.
218. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol 2014;32(33):3744-52.
219. 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.
220. 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.
221. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2010;16(21):5222-32.
222. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 2013;31(22):2783-90.
223. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2013;105(19):1504-11.
224. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res 2014;20(5):1298-305.
225. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. Ann Oncol 2015;26(8):1685-91.
226. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. J Clin Oncol 2016;34(20):2341-9.
227. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2015;373(21):2005-14.
228. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2010;11(1):55-65.
229. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(23):3726-34.
230. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375(8):717-29.

231. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379(2):111-21.
232. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2018;36(8):735-40.
233. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2016;34(10):1134-50.
234. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2017;35(24):2838-47.
235. 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.
236. 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(8):1736-47.
237. 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.
238. Baak JP, van Diest PJ, Janssen EA, Gudlaugsson E, Voorhorst FJ, van der Wall E, et al. Proliferation accurately identifies the high-risk patients among small, low-grade, lymph node-negative invasive breast cancers. Ann Oncol 2008;19(4):649-54.
239. Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, van der Wall E, Beex LV, Vermorken JB, et al. The prognostic value of proliferation in lymph-node-negative breast cancer patients is age dependent. Eur J Cancer 2007;43(3):527-35.
240. Klintman M, Strand C, Ahlin C, Beglerbegovic S, Fjällskog ML, Grabau D, et al. The prognostic value of mitotic activity index (MAI), phosphohistone H3 (PPH3), cyclin B1, cyclin A, and Ki67, alone and in combinations, in node-negative premenopausal breast cancer. PLoS One 2013;8(12):e81902.
241. Lende TH, Janssen EA, Gudlaugsson E, Voorhorst F, Smaaland R, van Diest P, et al. In patients younger than age 55 years with lymph node-negative breast cancer, proliferation by mitotic activity index is prognostically superior to adjuvant! J Clin Oncol 2011;29(7):852-8.
242. 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.
243. 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.
244. 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.

245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann 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.
250. 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.
251. 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.
252. Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2015;386(10001):1341-52.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(11):1502-11.
257. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). J Natl Cancer Inst 2018;110(1).
258. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, Dodson A, Viale G, Thurlimann B, et al. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. J Clin Oncol 2018;36(19):1941-8.

259. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014;371(2):107-18.
260. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2015;372(5):436-46.
261. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379(2):122-37.
262. Regan MM, Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Kammler R, et al. Predictive value and clinical utility of centrally assessed ER, PgR, and Ki-67 to select adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. Breast Cancer Res Treat 2015;154(2):275-86.
263. 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.
264. van Hellemond IEG, Vriens IJH, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, Seynaeve CM, et al. Ovarian Function Recovery During Anastrozole in Breast Cancer Patients With Chemotherapy-Induced Ovarian Function Failure. J Natl Cancer Inst 2017;109(12).
265. 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.
266. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. J Clin Oncol 2007;25(14):1858-69.
267. 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.
268. Bonneterre J, Roche H, Kerbrat P, Bremond 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD004421.
275. 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.

276. Andre F, Broglio K, Roche 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.
277. 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.
278. 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.
279. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verriele V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2009;27(17):2809-15.
280. Curigliano G, Burstein HJ, E PW, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol 2017;28(8):1700-12.
281. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet 2015;385(9980):1863-72.
282. Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, Ellede RM, Robidoux A, Fehrenbacher L, et al. NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. på The 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium; Abstrakt nummer S3-02. Tilgjengelig fra: https://www.sabcs.org/Portals/SABCS/Documents/2014SABCSCall4Abstracts.pdf
283. 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.
284. 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.
285. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015;372(2):134-41.
286. Tolaney SM, Barry WT, Guo H, Dillon D, Dang CT, Yardley DA, et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). J Clin Oncol 2017;35(15 suppl):511.
287. 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.
288. 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: https://www.fhi.no/publ/eldre/ny-medikamentell-behandling-av-brystkreft.--adjuvant-behandling-med-trastuz/
289. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013;382(9897):1021-8.

290. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(8):741-8.
291. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354(8):809-20.
292. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 2009;27(34):5685-92.
293. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4(9):1199-206.
294. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, Loi S, Howe D, Higgins HB, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. J Clin Oncol 2018;36(15 suppl):506.
295. 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.
296. 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.
297. 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 canver symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra: http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S1-3
298. 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.
299. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Stoeger H, Dubsky 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 canver symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra: http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S1-2
300. 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 canver symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra: http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S2-4

301. 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 canver symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra: http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S2-3
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. Vidal L, Ben-Aharon I, Shulamith R, Yerushalmi R, Sulkes 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.
306. 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.
307. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47(1):8-32.
308. 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.
309. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2009;115(2):359-63.
310. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol 2015;33(1):13-21.
311. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(7):1145-53.
312. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15(7):747-56.
313. Petruolo OA, Pilewskie M, Patil S, Barrio AV, Stempel M, Wen HY, et al. Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol 2017;24(9):2556-62.

314. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016;17(6):791-800.
315. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017;377(2):122-31.
316. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384(9938):164-72.
317. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. JAMA Oncol 2016;2(6):751-60.
318. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. Int J Cancer 2011;129(5):1225-36.
319. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1996;14(5):1718-29.
320. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. N Engl J Med 1973;289(22):1159-62.
321. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer 1977;39(4):1403-9.
322. Waks AG, Partridge AH. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(3):355-63.
323. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. Cancer 2015;121(22):3938-47.
324. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat Rev 2014;40(5):675-83.
325. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: A randomized trial. JAMA 2011;306(3):269-76.
326. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. N Engl J Med 2015;372(10):923-32.
327. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. J Clin Oncol 2012;26(16):2630-5.
328. Chang CC, Elliott TA, Wright G, Shapiro DB, Toledo AA, Nagy ZP. Prospective controlled study to evaluate laboratory and clinical outcomes of oocyte vitrification obtained in in vitro fertilization patients aged 30 to 39 years. Fertil Steril 2013;99(7):1891-7.
329. Tanbo T, Greggains G, Storeng R, Busund B, Langebrekke A, Fedorcsak P. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue after treatment for malignant disease – the first Norwegian results. Acta Obstet Gynecol Scand 2015;94(9):937-41.
330. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P. Female Reproductive Decline Is Determined by Remaining Ovarian Reserve and Age. PLoS ONE 2014;9(10):e108343.

331. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. Hum Reprod 2015;30(12):2838-45.
332. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.
333. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015;29(5):741-53.
334. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012;379(9815):570-9.
335. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. N Engl J Med 2015;373(19):1824-34.
336. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. J Clin Oncol 2013;31(20):2532-9.
337. Azim HA, Jr., Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. Cancer Treat Rev 2012;38(7):834-42.
338. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. Lancet Oncol 2012;13(9):887-96.
339. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncol 2015;1(8):1145-53.
340. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
341. Theriault RL, Litton JK. Pregnancy during or after breast cancer diagnosis: what do we know and what do we need to know? J Clin Oncol 2013;31(20):2521-2.
342. Untch M, Harbeck N, Huober J, von Minckwitz G, Gerber B, Kreipe HH, et al. Primary Therapy of Patients with Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: Opinions of German Specialists to the 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015 (Vienna 2015). Geburtshilfe Frauenheilkd 2015;75(6):556-65.
343. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. J Clin Oncol 2010;28(4):683-9.
344. Brinton LA, Key TJ, Kolonel LN, Michels KB, Sesso HD, Ursin G, et al. Prediagnostic Sex Steroid Hormones in Relation to Male Breast Cancer Risk. J Clin Oncol 2015;33(18):2041-50.
345. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. Ann Surg Oncol 2013;20(5):1545-50.
346. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? Clin Breast Cancer 2016;16(2):101-4.
347. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 3.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2014.
348. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2013;137(2):465-70.

349. Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA, Jr., Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. Breast Cancer Res Treat 2015;151(1):141-7.
350. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del TM, Distante 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.
351. 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.
352. 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.
353. Tamoxifen and Uterine Cancer. Washington, DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Gynecologic Practice; 2014. Committee Opinion Number 601, June 2014. Tilgjengelig fra: https://www.acog.org/~/media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Gynecologic%20Practice/co601.pdf?dmc=1&ts=20140628T0809550147
354. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005;16(10):1569-83.
355. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzi 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.
356. Bookman MA, Longo DL. Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease. Cancer Treat Rev 1986;13(2):77-111.
357. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 1991;325(9):599-605.
358. 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.
359. Joensuu H, Viikari J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. Acta Radiol Oncol 1986;25(3):167-70.
360. Reinertsen KV, Cvancarova M, Wist E, Bjøro 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. 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.

365. 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.
366. 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.
367. Kuo SH, Huang CS, Kuo 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.
368. 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;12(3):177-85.
369. Schuck A, Konemann S, Heinen K, Rube CE, Hesselmann S, 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.
370. 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.
371. 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.
372. 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.
373. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O, Flentje M. Long-term survival following postmastectomy locoregional recurrence of breast cancer. Breast 1999;8(4):200-4.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. Salvadori B, Rovini D, Squicciarini P, Conti R, Cusumano F, Grassi M. Surgery for local recurrences following deficient radical mastectomy for breast cancer: a selected series of 39 cases. Eur J Surg Oncol 1992;18(5):438-41.
378. Beck TM, Hart NE, Woodard 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.
379. Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1966;122(3):529-40.
380. 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.
381. Hoogstraten B, Gad-el-Mawla N, Maloney TR, Fletcher WS, Vaughn CB, Tranum BL, et al. Combined modality therapy for first recurrence of breast cancer. A Southwest Oncology Group study. Cancer 1984;54(10):2248-56.

382. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martin M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol 2014;15(2):156-63.
383. Wapnir IL, Gelber S, Anderson SJ, Mamounas EP, Robidoux A, Martin M, et al. Poor Prognosis After Second Locoregional Recurrences in the CALOR Trial. Ann Surg Oncol 2017;24(2):398-406.
384. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, Robidoux A, Martín M, Nortier JWR, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. J Clin Oncol 2018;36(11):1073-9.
385. 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.
386. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD002747.
387. 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.
388. 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.
389. 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.
390. Beresford M, Tumur 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.
391. 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.
392. 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.
393. 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.
394. 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.
395. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2dagger. Ann Oncol 2014;25(12):2357-62.

396. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16(1):25-35.
397. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375(20):1925-36.
398. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17(4):425-39.
399. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379(20):1926-36.
400. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375(18):1738-48.
401. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018;36(24):2465-72.
402. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27(33):5538-46.
403. 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.
404. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014;32(29):3307-29.
405. Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003366.
406. Lord S, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD003367.
407. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature medicine 2018;24(5):628-37.
408. 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.
409. Conte PF, Gennari A, Landucci E, Orlandini C. Role of epirubicin in advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 2000;1(Suppl 1):S46-S51.
410. 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.

411. 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.
412. 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.
413. 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.
414. 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.
415. 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(12):1775-8.
416. 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.
417. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001;19(5):1444-54.
418. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15(10):1527-34.
419. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. Cancer 2002;94(1):25-36.
420. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15(3):440-9.
421. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):Cd005006.
422. 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.
423. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD003372.
424. Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17(5):1413-24.

425. Sjöstrom 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.
426. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. Oncologist 2005;10(9):665-85.
427. 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.
428. 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.
429. Gradishar WJ, Krasnojon 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.
430. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(31):7794-803.
431. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol 2015;33(21):2361-9.
432. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer 2001;92(7):1759-68.
433. Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, Lee SI, et al. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Med Oncol 2004;21(3):223-31.
434. Wist EA, Sommer HH, Østenstad B, Risberg T, Bremnes Y, Mjaaland I. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. Acta Oncol 2004;43(2):186-9.
435. 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.
436. 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.
437. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2015;33(6):594-601.
438. 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.
439. 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.

440. 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.
441. Yardley DA, Burris 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.
442. 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 Her-2 positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007;101(3):355-65.
443. 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.
444. 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.
445. 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.
446. 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.
447. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2015;372(8):724-34.
448. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014;32(19):2078-99.
449. 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.
450. 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.
451. 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.
452. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol 2018;36(28):2826-35.
453. 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):1999-2006.

454. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355(26):2733-43.
455. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;367(19):1783-91.
456. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(7):689-99.
457. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018;36(27):2804-7.
458. 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.
459. 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.
460. 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.
461. 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.
465. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer 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.
466. 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.
467. Himelstein AL, Qin R, Novotny PJ, Seisler DK, Khatcheressian JL, Roberts JD, et al. A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. J Clin Oncol 2015;33(15 suppl):abstract 9501.

468. 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.
469. Refusjonsrapport: denosumab (Xgenva) til forebygging av skjelett-realterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer: vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon §2. Oslo: Statens legemiddelverk; 2012. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xgeva_forebygging%20av%20SRE%20ved%20benmetastaser_2012.pdf
470. 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.
471. Eikesdal HP, Løes S, Herlofson BB. Tannhelse ved bruk av bisfosfonater mot brystkreft. Tidsskr Nor Legeforen 2014;134(15):1451.
472. 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.
473. Wist E. Onkologisk akuttilstander. I: Kåresen R, Wist E, red. Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell. Oslo: Gyldendal akademisk; 2000. s. 90-5.
474. 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.
475. Widner N, Dabbs DJ. Metaplastic breast carcinoma. I: Dabbs DJ, red. Breast pathology. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2012. s. 479-501.
476. Esposito NN. Fibroepitelial lesions. I: Dabbs DJ, red. Breast pathology. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2012. s. 239-51.
477. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. J Clin Pathol 2012;65(1):69-76.
478. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362(9382):419-27.
479. 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.
480. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, 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.
481. 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.
482. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97(7):533-5.
483. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. Ann Oncol 2006;17(4):584-7.
484. Madsen S. Planteøstrogener og overgangsplager hos kvinner. Tidsskr Nor Lægeforen 2009;129(21):2238-9.
485. Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. PLoS One 2013;8(11):e81968.

486. Zhang FF, Haslam DE, Terry MB, Knight JA, Andrulis IL, Daly MB, et al. Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. Cancer 2017;123(11):2070-9.
487. Kucuk O. Soy foods, isoflavones, and breast cancer. Cancer 2017;123(11):1901-3.
488. 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.
489. 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.
490. 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.
491. 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.
492. 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(35):5584-90.
493. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Hasan RM. Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. Psychooncology 2007;16(5):487-92.
494. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM, et al. Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. J Clin Oncol 2018;36(4):326-32.
495. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat 2007;101(1):113-21.
496. 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.
497. 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.
498. 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.
499. 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.
500. 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.
501. 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.
502. 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.

503. 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.
504. Schou Bredal I, Smeby NA, Ottesen S, Warncke T, Schlichting E. Chronic pain in breast cancer survivors: comparison of psychosocial, surgical, and medical characteristics between survivors with and without pain. J Pain Symptom Manage 2014;48(5):852-62.
505. 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.
506. 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.
507. 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.
508. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD006145.
509. 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.
510. 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.
511. Thune I. Kreft. I: Bahr R, red. Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. s. 359-70.
512. 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.
513. 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.
514. Møller P, Hagen AI, Apold J, Maehle L, Clark N, Fiane B, et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50% of the mutation carriers. Eur J Cancer 2007;43(11):1713-7.
515. Hoberg-Vetti H, Bjorvatn C, Fiane BE, Aas T, Woie K, Espelid H, et al. BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study. Eur J Hum Genet 2016;24(6):881-8.
516. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst 2013;105(11):812-22.
517. Møller P, Stormorken A, Holmen MM, Hagen AI, Vabø A, Mæhle L. The clinical utility of genetic testing in breast cancer kindreds: a prospective study in families without a demonstrable BRCA mutation. Breast Cancer Res Treat 2014;144(3):607-14.
518. Brohet RM, Velthuizen ME, Hogervorst FB, Meijers-Heijboer HE, Seynaeve C, Collee MJ, et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. J Med Genet 2014;51(2):98-107.
519. Afghahi A, Kurian AW. The Changing Landscape of Genetic Testing for Inherited Breast Cancer Predisposition. Curr Treat Options Oncol 2017;18(5):27.

520. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med 2015;372(23):2243-57.
521. Genetic/Familial High-Risk assessment: breast and ovarian. Fort Washington, PA: National Coprehensive Cancer Network; 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Tilgjengelig fra: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
522. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. Breast Cancer Res Treat 2017.
523. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, Gadde S, Hurley E, Massat NJ, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. Breast Cancer Res Treat 2014;145(3):663-72.
524. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010;46(8):1296-316.
525. Bröstcancer: Nationellt vårdprogram. Stockholm: Regionalt cancercentrum; 2014. Tilgjengelig fra: http://www.swebcg.se/wp-content/uploads/2016/09/NVP-Br%C3%B6stcancer-2014.pdf
526. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 1.2018. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2018.
527. Phi XA, Houssami N, Obdeijn IM, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age >/= 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2015;33(4):349-56.
528. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. Radiographics 2007;27 Suppl 1:S101-24.
529. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. Nat Rev Clin Oncol 2016;13(9):581-8.
530. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpaa RA, Poyhonen M, Leppavirta J, Yla-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. J Clin Oncol 2016;34(17):1978-86.
531. Yao K, Liederbach E, Tang R, Lei L, Czechura T, Sisco M, et al. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. Ann Surg Oncol 2015;22(2):370-6.
532. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. Ann Surg Oncol 2014;21(1):37-41.
533. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2001;93(21):1633-7.
534. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. Am J Surg 2016;212(4):660-9.
535. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. J Clin Oncol 2010;28(2):222-31.
536. Nagaraja V, Edirimanne S, Eslick GD. Is Sentinel Lymph Node Biopsy Necessary in Patients Undergoing Prophylactic Mastectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis. Breast J 2016;22(2):158-65.

537. Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, Meiser B, Friedlander M, Ward RL. The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol 2010;7(12):708-17.
538. Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, Johannsson OT, Borg A, Henriksson K, et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014;147(3):571-8.
539. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Jama 2017;317(23):2402-16.
540. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. J Clin Oncol 2011;29(12):1564-9.
541. Rubino C, Arriagada R, Delaloge S, Lê MG. Relation of risk of contralateral breast cancer to the interval since the first primary tumour. Br J Cancer 2010;102(1):213-9.
542. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004;22(12):2328-35.
543. Molina-Montes E, Perez-Nevot B, Pollan M, Sanchez-Cantalejo E, Espin J, Sanchez MJ. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Breast 2014;23(6):721-42.
544. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collee JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. Int J Cancer 2015;136(3):668-77.
545. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101(2):80-7.
546. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Tilgjengelig fra: http://helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/forord
547. Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. Menopause 2016;23(9):1026-7.
548. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014;32(15):1547-53.
549. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA Oncol 2015;1(3):306-13.
550. Nasjonal helseplan (2007-2010). Særtrykk av St.prp. nr.1 (2006-2007) kapittel 6. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2009. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sykehus/nasjonal_helseplan_sartrykk.pdf
551. Norsk bryst cancer gruppe. NBCGs hehandlingsanbefalinger "Blåboka" [nettdokument]. [oppdatert 2011; lest 13. feb. 2013].
552. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sykehus/kreftstrategi-2006-2009.pdf

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

Utgitt 11/2018 12. utgave
Bestillingsnummer IS-2736
ISBN 978-82-xxx-xxx-x

Utgitt av Helsedirektoratet
Avdeling sykehustjenester

Postadresse Pb. 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse Universitetsgata 2, Oslo

Telefon 810 20 050
Faks 24 16 30 08
E-post postmottak@helsedir.no

Forsidefoto
Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse
http://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer

Forfattere

Formatert: Engelsk (USA)

Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG), hvor arbeidsutvalget (AU) i NBCG har hatt hovedansvaret.

Følgende personer sitter i AU:

Professor Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (leder)

Overlege Turid Aas, Avdeling for Bryst- og endokrinkirurgi, Haukeland universitetssykehus (sekretær)

Professor Steinar Lundgren, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital

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

Overlege Hans Petter Eikesdal, Kreftavdelingen, Haukeland universitetssykehus

Tidligere utgaver
2007: IS-1524
2013: IS-2063
2014: IS-2169
2014: IS-2201
2014: IS-2232
2014: IS-2265
2015: IS-2316
2016: IS-2440
2017: IS-2634
2017: IS-2669
2017: IS-2736