Helsedirektoratet

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

NASJONAL FAGLIG RETNINGSLINJE
IS-2977

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

Utgitt 03/2021
Bestillingsnummer IS-2977
ISBN 978-82-8081-634-4

Utgitt av Helsedirektoratet
Avdeling spesialisthelsetjenester

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

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse
http://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer

Forfattere
Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG), hvor arbeidsutvalget (AU) i NBCG har hatt hovedansvaret.
Følgende personer sitter i AU:
Professor/overlege Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (leder)
Overlege Ellen Schlichting, Seksjon for bryst og endokrin kirurgi, Oslo universitetssykehus (nestleder)
Overlege Hans Petter Eikesdal, Onkologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus
Overlege Anne Irene Hagen, Kirurgisk avdeling, St. Olavs hospital
Overlege Egil Støre Blix, Avdeling for Kreftbehandling, universitetssykehuset Nord-Norge

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
2018: IS-2736
2018: IS-2760
2019: IS-2831
2020: IS-2926
2020: IS-2945

Innhold

INNHOLD **3**

FORORD **9**

1 EPIDEMIOLOGI **10**
1.1 Forekomst av brystkreft 11
1.2 Overlevelse 12

2 MAMMOGRAFISCREENING OG OPPFØLGING AV KVINNER MED ØKT RISIKO FOR BRYSTKREFT **14**
2.1 Mammografiscreening (50–69 år) 15
2.2 Kvinner med arvelig økt risiko for brystkreft 15
2.3 Kvinner operert for brystkreft/DCIS 15
2.4 Kvinner som har fått påvist epitelhyperplasier med atypi eller LCIS 16
2.5 Kvinner behandlet med strålebehandling mot thorax i ung alder 16
2.6 Screening for brystkreft hos kvinner som skal gjennomgå benign brystkirurgi 16
2.7 Oppfølging av transseksuelle personer 17

3 FORLØPSTIDER **18**
3.1 Om pakkeforløp for kreft 19
3.2 Forløpstider for brystkreft 19
3.3 Tilleggsanbefalinger vedrørende pasientforløp for brystkreftpasienter 20
Tid fra avsluttet kirurgi til oppstart av kjemoterapi 20
Tid fra avsluttet kirurgi til oppstart av strålebehandling eller fra avsluttet kjemoterapi til oppstart av strålebehandling 20

4 DIAGNOSTISERING OG UTREDNING **22**
4.1 Utredning ved mistanke om brystkreft 23
4.1.1 Hvem skal henvises til brystdiagnostikk? 23
4.2 Henvisning fra fastlege bør inneholde følgende opplysninger 24
4.3 Tverrfaglig samarbeid 24
4.4 Trippeldiagnostikk 24
4.5 Klinisk undersøkelse ved BDS 24
4.6 Billeddiagnostikk 25
4.6.1 Klinisk mammografi 25
4.6.2 Ultralyd 25
4.6.3 MR bryst 26
4.7 Nåleprøve/vevsprøve 26
4.7.1 FNAC (finnålsaspirasjonscytologi) 27
4.7.2 Cystepunksjoner 27
4.7.3 Grovnålsbiopsi 27
4.7.4 Vakuumbiopsi 28
4.8 Diagnostisk åpen biopsi/merkebiopsi 28
4.9 Videre prosessering og undersøkelse 29
Gradering av invasivt karsinom og DCIS ved nålebiopsi 29
4.10 Premaligne forandringer i brystet 29

4.10.1 Sylindercellelesjoner og Flat epitelial atypi (FEA) 31
4.10.2 Atypisk duktal hyperplasi 31
4.10.3 Lobulær neoplasi – ALH og LCIS 32
4.10.4 Ductalt carcinoma in situ (DCIS) 32
4.11 Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft 33
4.11.1 Utredning av operabel brystkreftsykdom 33
4.11.2 Utredning av inoperabel brystkreftsykdom 34
4.11.3 Patologidiagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft 34
Kommentarer 40
4.12 Stadieinndeling 40
4.13 TNM-klassifikasjon 41
4.1 Genpaneler og annen mutasjonstesting av tumorvev ved brystkreft (somatiske mutasjoner) 44

5 KIRURGISK BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM/KURATIV BEHANDLING 46
5.1 Innledning 47
5.2 Kirurgisk taktikk og teknikk 47
5.2.1 Diagnostisk biopsi 48
5.2.2 Brystbevarende kirurgi 48
Konvensjonell brystbevarende operasjon (BCT) 49
Onkoplastisk brystkirurgi (OBCS) 49
Reseksjonskanter ved BCT (127;128) 52
5.2.3 Ablatio/mastektomi 52
Teknikk 53
5.2.4 Flytskjema for brystkirurgiske alternativ ved brystkreft og/eller DCIS 54
5.2.5 Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) (evidensnivå A) 54
5.2.6 Aksilledisseksjon (AD) 56
5.3 Ikke lokalavanserte tumores med cN0-1 aksillestatus hvor det utføres preoperativ systemisk behandling 57
5.4 Lokalavansert brystkreft 57
5.5 Oversikt over anbefalinger for lokal behandling ved brystkreft 59
5.6 Aksillemetastase(r) fra brystkreft uten påvist primærtumor i bryst 63
5.7 Kirurgisk behandling av DCIS 63
5.8 Kirurgisk behandling av LCIS 63
5.9 Behandling av papillomer 63
5.10 Oversikt over behandlings- og kontrollforslag ved premaligne tilstander 64
5.11 Brystkreft hos eldre 65
5.12 Avansert (metastaserende) brystkreft 65
5.13 Risikoreduserende mastektomi 65
5.14 Rekonstruktiv kirurgi 66
5.14.1 Rekonstruksjonsmetoder 66
5.14.2 Hvilke kvinner bør få tilbud om et rekonstruktivt inngrep? 66
5.14.3 Primær rekonstruksjon etter mastektomi 67
5.14.4 Sekundær rekonstruksjon etter mastektomi 69
5.14.5 Pasientinformasjon 70
5.14.6 Implantater og utvikling av lymfom (BIA-ALCL) 70
5.14.7 Komplikasjoner 70
5.14.8 Fettransplantasjon 71
5.14.9 Hva kreves av kompetanse for å utføre rekonstruktiv brystkirurgi? 72
5.14.10 Oppfølging/kontroller 72

6 STRÅLEBEHANDLING VED LOKALISERT SYKDOM 73
Bakgrunn for anbefalingene 75
Hypofraksjonert strålebehandling 77
6.1 Oversikt over indikasjoner og behandlingsopplegg ved postoperativ strålebehandling ved infiltrerende cancer 78

6.1.1 Etter brystbevarende operasjon ... 78
6.1.2 Etter mastektomi ... 79
6.1.3 Ved stor primærtumor (T3)/lokalavansert sykdom ... 79
6.1.4 Ved massivt ikke frie reseksjonsflater etter mastektomi ... 80
6.1.5 Samtidig kjemoterapi eller HER2-rettet behandling? ... 80
6.1.6 Strålebehandling og brystproteser ... 80
6.1.7 Strålebehandling og VAP (veneport) ... 81
6.1.8 Strålebehandling og pacemaker ... 81
6.1.9 Samtidig adjuvant endokrin behandling ... 81
6.1.10 Protonbestråling ... 81
6.2 DCIS ... 81
Anbefaling ... 81
6.3 Partiell brystbestråling ... 82
6.4 Integrert boost ... 83
6.5 Definisjon av målvolum i henhold til ICRU ... 83
6.6 Oversikt over volumdefinisjonene ... 85
Definering av feltgrenser ... 85
6.7 Anbefalte målvolum og doser for postoperativ bestråling ved cancer mammae ... 85
6.7.1 GTV ... 85
6.7.2 CTV ... 85
6.7.3 CTV mamma CTVp_breast ... 85
6.7.4 CTV partielt bryst ... 86
6.7.5 CTV boost ... 86
6.7.6 CTV parasternal (CTVn_IMN) ... 86
6.7.7 CTV aksille (CTVn_L1-L3) ... 87
6.7.8 CTV supraclavikulærområdet (CTVn_L4) ... 87
6.7.9 CTV brystvegg (CTVp_thoracic wall) ... 87
6.7.10 ITV ... 89
6.7.11 PTV ... 89
6.8 Strålebehandlingsteknikk ... 89
6.9 Risikoorganer ... 89
6.9.1 Hjerte ... 89
6.9.2 Lunge ... 90
6.9.3 Medulla ... 90
6.9.4 Kontralateral mamma ... 90
6.9.5 Plexus brachialis ... 91
6.9.6 Rebestråling ved lokoregionale residiv ... 92

7 ADJUVANT OG NEOADJUVANT SYSTEMISK BEHANDLING ... 93
7.1 Adjuvant behandling ... 94
7.2 Adjuvant hormonbehandling ... 96
7.2.1 Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom ... 98
7.2.2 Definisjon av postmenopausal status og anbefaling om monitorering av menopausal status under endokrin behandling ... 103
7.2.3 CYP2D6 analyse – til bruk for vurdering av tamoxifen? ... 103
7.3 Adjuvant ikke-hormonell behandling ... 104
7.3.1 Kjemoterapi ... 104
7.3.2 Spesifikk behandling for HER2-positive pasienter ... 109
7.3.3 Bruk av bisfosfonat ... 111
7.4 Oversikt over anbefalt adjuvant behandling ... 112
7.4.1 Anbefalinger for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status dersom Prosignatest er utført ... 113
7.4.2 Anbefalinger for pasienter hvor det ikke er indikasjon for genekspresjonstest eller det ikke foreligger (01.02.20 – med korreksjon 04.06.20) ... 114
Ikke-hormonell behandling ... 117

7.5 Alternative adjuvante behandlingsregimer 118
7.5.1 Spesielle instruksjoner ved ikke-hormonell behandling 118
7.5.2 Bivirkninger – overvåking og håndtering av disse 119
7.5.3 Spesielle forhold ved adjuvant behandling av HER2 positive pasienter hvor det er indikasjon for anti-HER2 behandling 120
7.6 Neoadjuvant behandling 122
7.6.1 Bakgrunn lokalavansert brystkreft 123
7.6.2 Dose dense kjemoterapi vs. «konvensjonell» dosering 124
7.6.3 Bakgrunn for vurdering av eventuell bruk av platinum i neoadjuvant behandling av pasienter med kimcelle BRCA mutasjon og trippel negativ brystkreft 125
7.6.4 Optimalisert neoadjuvant HER2-rettet behandling 125
7.6.5 Neoadjuvant endokrin behandling 126
7.6.6 Retningslinjer for behandling av lokalavansert brystkreft 126
7.6.7 Oversikt over veiledende neoadjuvant behandlingsopplegg for pasienter utenfor klinisk studie 28.01.2020 128
7.6.8 Adjuvant behandling for pasienter med rest-tumor etter neoadjuvant kjemoterapi 128
7.6.9 Pasienter med T2 svulster eller cT1cN1 stadium 130

8 FERTILITETSBEVARENDE TILBUD VED BRYSTKREFT 131
8.1 Hensikt og omfang 132
8.2 Ansvar 132
8.3 Risiko for nedsatt fertilitet ved brystkreft 132
8.4 Pasientinformasjon 133
8.5 Regelverk 133
8.6 Behandlingsalternativer for å forebygge tap av fertilitet 133
8.7 Vurderingskriterier 134
8.8 Henvisningsinformasjon 135
8.9 Anbefalinger 135
Aktuelle anbefalinger 136

9 BRYSTKREFT UNDER GRAVIDITET 137
9.1 Utredning 138
9.2 Behandling 138
Forløsning 140
Amming 140
Oppfølgning 140
Genetisk veiledning 140

10 BRYSTKREFT HOS MENN 141
10.1 Forekomst 142
10.2 Biologi 142
10.3 Utredning 142
10.4 Behandling 142

11 OPPFØLGING OG ETTERKONTROLL ETTER AVSLUTTET KURATIV BEHANDLING 144
11.1 Etterkontroll 145
11.2 Første postoperative kontroll (2–4 uker etter primæroperasjon) 145
11.3 Videre etterkontroller 146
11.4 Kontrollhyppighet og innhold 146
Veiledende opplegg for etterkontroller 146
Utdypende opplysninger om kontrollinnhold 147
Andre forhold 149
Kontroll av brystkreftpasienter hos primærlege 149

12 BEHANDLING AV LOKOREGIONALE RESIDIV 150

Utredning ved lokoregionale residiv 153
Brystveggresidiv etter mastektomi 153
Lymfeknuteresidiv 154
Behandling av isolerte lokale residiv etter BCT 154
Andre forhold 155

13 BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM / LIVSFORLENGENDE OG PALLIATIV BEHANDLING 156
13.1 Kirurgi ved avansert (metastaserende) brystkreft 157
13.2 Strålebehandling 157
13.3 Medikamentell endokrin behandling 157
13.3.1 Endokrin behandling hos pre- og perimenopausale kvinner 160
13.3.2 Anbefalt endokrin behandling av postmenopausale pasienter med metastaser 161
13.4 Medikamentell cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft 162
Cardiotoksisitet og antracyklinbehandling 163
13.4.1 Behandlingsanbefalinger: HER2 negative pasienter 163
13.4.2 Spesielle forhold for BRCA muterte pasienter 167
13.4.3 Behandlingsanbefalinger HER2-positive pasienter 167
13.4.4 Skjematisk oversikt over cytostatisk behandling av metastaser 169
13.5 Skjelettmetastaser og bruk av benresorpsjonshemmer 171
Doser og administrasjonsmåte 172
Konsekvens for oppfølging? 172
Hyperkalsemi 172

14 SJELDNE SVULSTER 173
14.1 Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom) 174
14.2 Phyllodestumor (tidligere kalt cystosarcoma phyllodes) 174
14.3 Sarkomer 175

15 TILTAK VED ØSTROGENMANGELSYMPTOMER ETTER BRYSTKREFT 176
15.1 Behandlingsmuligheter 177
15.1.1 Hormontilskudd 177
15.1.2 Ikke-hormonelle alternativ 179
15.1.3 Anbefaling ved hetetokter 179
15.1.4 Anbefaling ved atrofisk vaginitt 180
15.1.5 Behandlingsmuligheter ved redusert libido 180
15.1.6 Hormonspiral 181

16 FYSIOTERAPI TIL BRYSTKREFTOPERERTE KVINNER 182
16.1 Forekomst av behandlingsrelaterte plager etter brystkreft 183
16.2 Fysioterapi til brystkreftopererte 183
16.3 Tverrfaglig informasjonsskriv til brystkreftopererte pasienter 184

17 ARVELIG BRYSTKREFT 186
17.1 Definisjonav genetiske risikogrupper for brystkreft 187
17.2 Utredning for arvelig brystkreft 188
17.2.1 Personer som selv har eller har hatt brystkreft 188
17.2.2 Friske personer som ikke selv har hatt brystkreft eller eggstokkreft 188
17.3 Radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med genetisk økt risiko for brystkreft 189
17.3.1 Kvinner med påvist høypenetrant genfeil (risikogruppe A) 189
17.3.2 Kvinner med påvist moderat penetrant genfeil (risikogruppe B) 190
17.3.3 Kvinner med økt risiko vurdert ut ifra familiehistorie (risikogruppe C) 191
17.3.4 Oversikt over anbefaling for bruk av billeddiagnostikk ved arvelig kreft 191
17.4 Risikoreduserende kirurgi 192
17.4.1 Risikoreduserende mastektomi hos genfeilbærere uten brystkreft i sykehistorien 192

17.4.2 Risikoreduserende mastektomi hos BRCA genfeilbærere med brystkreft i sykehistorien ... 193
17.4.3 Risikoreduserende bilateral salpingo-ooforektomi ... 193
17.5 Onkologisk behandling av arvelig brystkreft ... 194
17.6 P-piller ... 194

18 METODE ... 195
18.1 Hva er nasjonale retningslinjer? ... 196
18.2 Kunnskapsbasert prosess ... 196
18.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget ... 197
18.4 Bakgrunn og arbeidsprosess ... 197
Første utgave av handlingsprogrammet (20.12.2007–23.05.2013) IS-1524 ... 198
Andre utgave av handlingsprogrammet (24.05.2013–20.02.2014) IS-2063 ... 199
Tredje utgave av handlingsprogrammet (21.02.2014–19.06.2014) IS-2169 ... 200
Fjerde utgave av handlingsprogrammet (20.06.2014–13.10.2014) IS-2201 ... 200
Femte utgave av handlingsprogrammet (14.10.2014–18.12.2014) IS-2232 ... 200
Sjette utgave av handlingsprogrammet (19.12.2014–26.03.2015) IS-2265 ... 200
Sjuende utgave av handlingsprogrammet (27.03.2015–11.02.2016) IS-2316 ... 200
Åttende utgave av handlingsprogrammet (12.02.2016–11.06.2017) IS-2440 ... 201
Niende utgave av handlingsprogrammet (12.06.2017–05.10.2017) IS-2634 ... 202
Tiende utgave av handlingsprogrammet (06.10.2017–07.08.2018) IS-2669 ... 204
Ellevte utgave av handlingsprogrammet (08.07.2018–16.01.2019) IS-2736 ... 204
Tolvte utgave av handlingsprogrammet (17.01.2018–01.05.2019) IS-2760 ... 207
Trettende utgave av handlingsprogrammet (02.05.2018–14.05.2020) IS-2831 ... 207
Fjortende utgave av handlingsprogrammet (15.05.2020-13.08.2020) IS-2926 ... 207
Femtende utgave av handlingsprogrammet (14.08.2020 – 28.02.2021) IS-2945 ... 208
Sekstende utgave av handlingsprogrammet (14.08.2020) IS-2977 ... 209
18.5 Habilitet ... 210
18.6 Ressursmessige konsekvenser ... 210
18.7 Oppdatering av retningslinjene ... 210

REFERANSER ... 211

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.

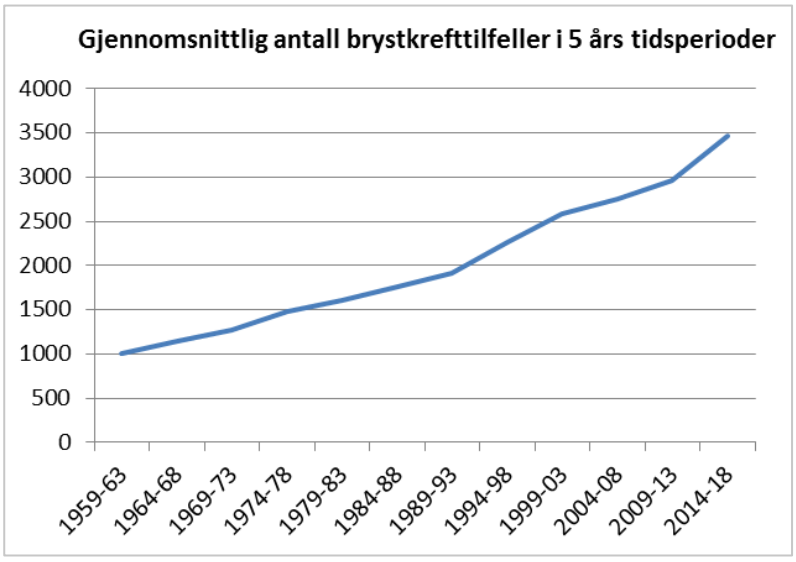
Innholdet i de nasjonale retningslinjer for brystkreft vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft er publisert 01.03.2021.

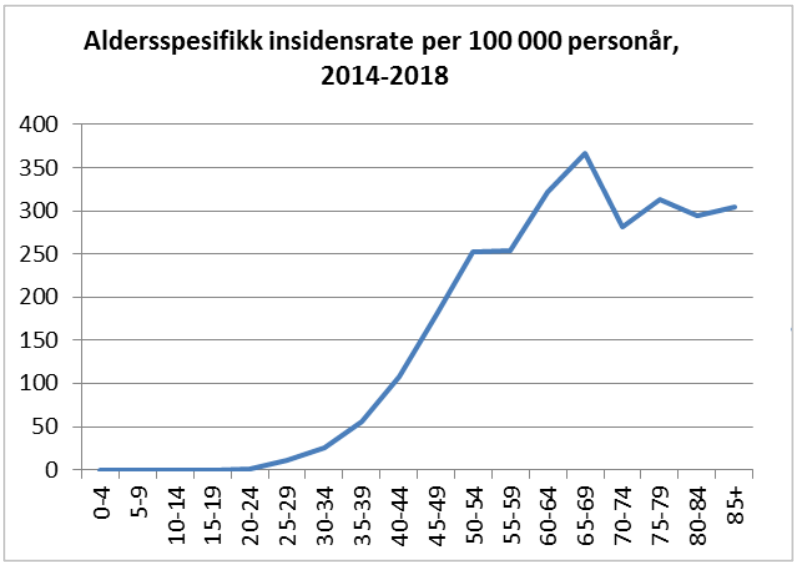
Bjørn Guldvog
helsedirektør

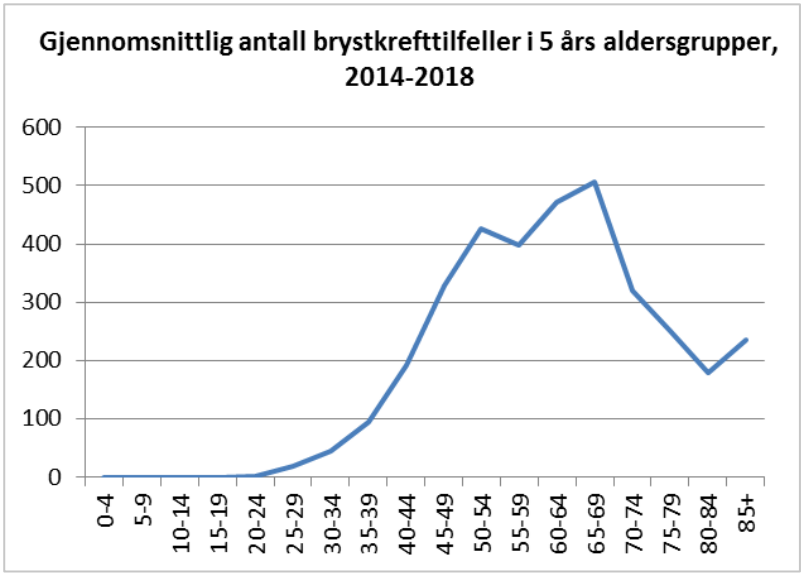
1 Epidemiologi

1.1 Forekomst av brystkreft

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22.3 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Den kumulative risiko for å utvikle brystkreft fram til 75 års alder er 8.9 %. I 2019 var det 3726 nye tilfellerav brystkreft i Norge (hos kvinner; i tillegg 27 menn). Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersstandardisert insidens har økt fra 60.6 per 100 000 i perioden 1956–1960 til 129.5 i perioden 2015-2019. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Kun 4.3 % av nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år i årene 2014–2019. Brystkreft utgjør 33.4 % av all kreft hos kvinner i alderen 25–49 år. I perioden 2015–2019 hadde Akershus den høyeste aldersjusterte forekomst av brystkreft og Finnmark den laveste (henholdsvis 141.1 og 103.8 per 100 000 personår) (1).





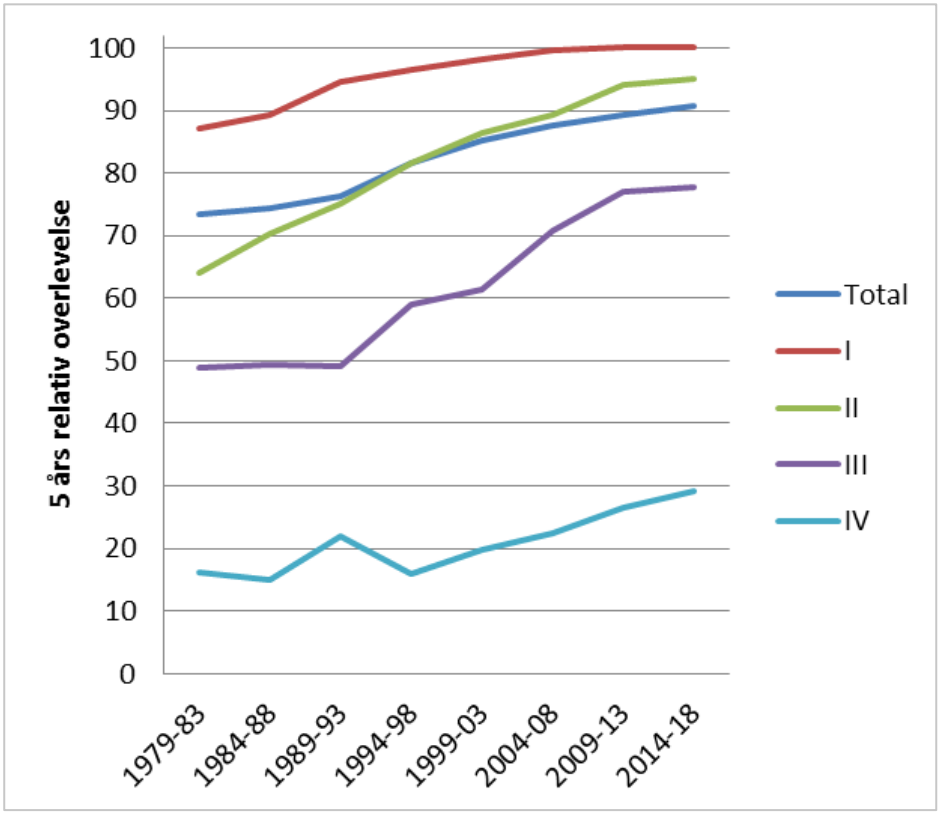


Figur 1.1 *Antall nye tilfeller per 5 års periode mellom 1959 og 2018 (øverst), aldersjustert insidensrate etter alder ved diagnose 2014–2018 (i midten) og gjennomsnittlig antall nye tilfeller etter alder 2014–2018 (etter tall fra Kreftregisteret (2))*

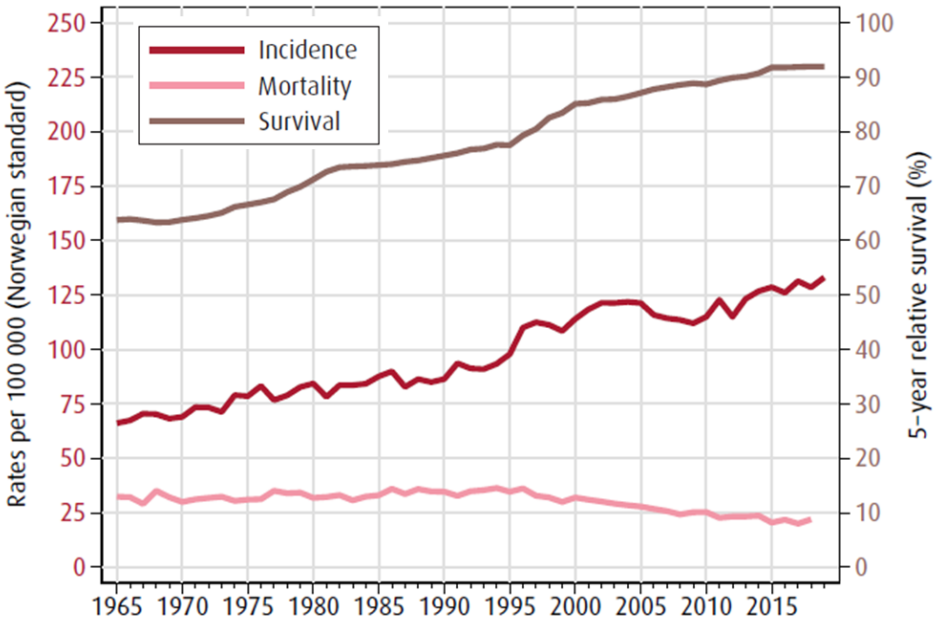
1.2 Overlevelse

I 2019 døde 650 kvinner og 7 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 2018 hadde 51190 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 (3).

For årene 2015–2019 var fem års relativ overlevelse 100 % ved stadium I (svulststørrelse ≤ 2 cm uten spredning til lymfeknuter) mot 34.0 % 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 98,1 % i live. Etter 15 år er 79.1 % i live.



Figur 1.2 *5-års relativ overlevelse for brystkreft (ICD-10: C50) etter stadium og oppfølgingsperiode (1979–2018). Kilde: Cancer in Norway 2018 (2)*



Figur 1.3 Trender i insidens, 5 års overlevelse og mortalitet ved brystkreft fra 1965 til 2019 (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 (3-11) (**Evidensnivå A**). Det norske Mammografiprogrammet (MP), som ble landsdekkende fra februar 2004, tilbyr alle norske kvinner i alderen 50–69 år 2-plans mammografi av hvert bryst hvert 2. år. Dette er et kvalitetssikret program som legger til grunn de europeiske retningslinjer for screening. 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 (12).

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. 17.3.1–17.3.4.

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.
  - Kvinner som er i målgruppen for Mammografiprogrammet (50-69 år) kan møte på screeninginvitasjoner annet hvert år og bli henvist til klinisk mammografi årene i mellom.
- 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 om det er indisert med årlige mammografikontroller i 10 år, 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.
- Det er ikke behov for radiologisk kontroll av brystvegg etter mastectomi.

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 strålebehandling mot thorax i ung alder

Kvinner som har mottatt strålebehandling mot thorax i ung alder har økt risiko for sekundær brystkreft (13). Denne risiko øker med tiden etter strålebehandling og ser ut til å vedvare livet ut. Detaljer om dette står i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer.

På bakgrunn av dette anbefales tidlig diagnostikk til kvinnelige kreftoverlevere der onkolog etter individuell risikovurdering finner behov for slik oppfølging. Onkolog, fastlege og pasient må sammen passe på at oppfølging blir startet på rett tidspunkt. Tilbudet er differensiert etter brysttetthet da MR som tillegg til mammografi er viktigst hos kvinner med høy brysttetthet. Radiolog må derfor informere om brystetthet i svaret slik at tilbudet kan justeres ved behov.

Anbefaling:

- Disse kvinnene skal ha tilbud om årlig billeddiagnostikk fra 8-10 år etter mottatt strålebehandling, men ikke før fylte 25 år.
- Ved brysttetthet c og d tilbys pasienten årlig mammografi (ett skråbilde av hvert bryst) samt årlig MR mamma fram til fylte 70 år.
- Ved brystetthet a og b tilbys pasienten årlig to-plans mammografi fram til fylte 70 år.
- Etter 70 års alder er det onkolog eller fastlege som har ansvar for å vurdere om risikoprofil og generell helse tilsier at det er nødvendig med videre oppfølging med mammografi. Det er ikke aktuelt å gjøre MR mamma etter fylte 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.

2.7 Oppfølging av transseksuelle personer

Transpersoner har økt risiko for brystkreft i forhold til cisseksuelle menn (14). Dette er en så liten gruppe pasienter at vi anbefaler at fastlegene henviser transkvinner som får/fikk hormonbehandling, og transmenn som ikke har utført (adekvat) mastektomi, til klinisk mammografi ved lokalt BDS. I mangel av dokumenterte screeningresultater for denne gruppen, anbefales i utgangspunktet å gjennomføre slike kontroller innenfor alder for anbefalt mammografiscreening av ciskvinner (50–69 år).

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). To større studier fra første del av 2000-tallet 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. De siste par årene er det fremlagt én kongresspresentasjon (SABCS 2018) og én publisert meta-analyse som viser at der er signfikant dårligere overlevelse hos pasienter operert for trippel negativ brystkreft (TNBC) dersom adjuvant kjemoterapi starter >30 dager postoperativt (23;24). Det er ikke vist samme reduserte overlevelse hos pasienter operert for HER2 positiv eller hormonreseptor positiv brystkreft. Videre viser data fra Norsk Brystcancer-register (NBCR) for 2017 at ved mange sykehus i Norge er det en median tid fra operasjon til start av kjemoterapi på over 40 dager (25). Tall fra NBCR for 2018 viser at kun 65 % av pasientene får oppstart av kjemoterapi innen 42 dager. Lang tid fra operasjon til start av adjuvant kjemoterapi vil kunne påvirke overlevelsen negativt hos pasienter operert for aggressiv, høy-proliferativ brystkreft, især TNBC.

Anbefaling: Det anbefales at adjuvant kjemoterapi ved høyproliferativ sykdom, spesielt trippel negativ brystkreft, starter innen 30 dager fra operasjonsdato. Det bør være en målsetning at også andre undergrupper av brystkreft starter opp kjemoterapi innenfor samme tidsrom, men oppstart av kjemoterapi innen 6 uker etter avsluttet kirurgi er akseptabelt. Grunnlaget for dette er at det bør etterstrebes så effektiv som mulig behandlingsplan, hvor det også ønskes å unngå unødvendige forsinkelser i oppstart av strålebehandlingen (som mange får i etterkant av kjemoterapien). 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 (26-28), men det er observert redusert overlevelse ved utsettelse ut over 20 uker (28).

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 (29;30).

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 (31;32). 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 (32).

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 (33). Det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap medfører økt carcinogen effekt på kjertelvevet i brystet (34). Mammografi har imidlertid lavere sensitivitet under graviditet pga tettere kjertelvev. Se også kapittel 9.

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 (35-39). Foreløpig anbefaler man derfor preoperativ MR for utvalgte pasientgrupper (40). Det er viktig med god kommunikasjon mellom radiolog og kirurg ved det enkelte BDS slik at man har en felles forståelse av når MR bryst er nyttig og nødvendig som del av staging av primært operabel brystkreft.

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 bør gjøres som del av trippeldiagnostikk

- Preoperativ kartlegging ved påvist brystkreft og planlagt brystbevarende kirurgi hos kvinner med
  - Infiltrerende lobulært carcinom (41), 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 (42;43) (primærundersøkelse samt kontroll av behandlingseffekt og planlegging av brystbevarende kirurgi)
  - Kjent arvelig risiko for brystkreft med genfeil
- Ved neoadjuvant behandling (44): Primærundersøkelse samt kontroll av behandlingseffekt ved behov og preoperativt hvis brystbevarende kirurgi er aktuelt (se tabell 7.6.7).
- 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 pkt. 17.3.

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 (45).
- 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 neoadjuvant 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 bildediagnostikk i tverrfaglig kommunikasjon, spesielt ved benignt funn og avsluttende utredning.

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

Mucinøse lesjoner kan være svært cellefattige og ha lavgradig atypi.

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) (46)

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

Dupont og Page (47) fant følgende kumulative absolutte risiko for mammacarcinom i prosent etter revisjon av vel 10 000 mammabiopsier med mer enn 17 års 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 (48).

Tabell 4.2
Risiko for infiltrerende carcinom etter påviste pre-maligne lesjoner (48)

Histologisk lesjon	**Risiko for brystkreft**	**Risiko-lokalisering**
Lett øket risiko		
Atypisk ductal hyperplasi	3–5 x	Generell (begge bryst)
Atypisk lobulær hyperplasi	4–5 x	Generell (begge bryst)
Papillom med atypi	4–5 x	Lokalt (aktuelle bryst)
Middels øket risiko		
LCIS	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) (49).

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 (50).

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

«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 (52;53).

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

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

Ved funn av FEA i nålebiopsi bør man skjære dypere snitt for å lete etter assosierte lesjoner. 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 (51).

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 pkt. 5.10.

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 (55):

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 (55;56).

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 (55;56).

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 nydiagnos-tiserte 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 (57)
- DCIS grad 3 enn for DCIS grad 1 og 2 (57;58)
- Diffust utbredt enn for mikrofokale
- Hos yngre kvinner (59)

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 (60-64).

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 (58;62;64). 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 under-søkelser 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 (65). 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) (66). 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 (2019), og DNPs veileder i Biopsibesvarelse (siste utgave). 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 2019 (se DNP's nettside).

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.

1. *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, svak 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.

2. 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 (67) og nye britiske retningslinjer (68):

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.

PD-L1 status: Patologigruppen tilknyttet NBCG har utgitt nasjonale retningslinjer for bestemmelse av PD-L1 status med virkning fra 15.4.20, på bakgrunn av vedtak i Beslutningsforum (se DNP's nettside for detaljer).

Vurdering og rapportering av PD-L1 status: Det skal anvendes PD-L1 antistoff klon SP142. Tonsille-vev anbefales som positiv kontroll, dette viser positivitet særlig i kimsentre. Epitelceller i krypte-epitelet skal også vise positivitet.

Ved denne problemstillingen (indikasjonen) vurderes PD-L1 positivitet i lymfoide celler, uavhengig av fargeintensitet («tumor-infiltrating immune cells»: lymfocytter, makrofager, dendrittiske celler, granulocytter). I forhold til behandling er det svulster med PD-L1 positivitet lik eller større enn 1 % som vurderes som positive og som derved er aktuelle for behandling. Det er positiv arealfraksjon innenfor tumorkonturen som rapporteres (stroma inkludert).

Det er kun areal med invasivt tumorvev som skal vurderes; områder med assosiert DCIS eller LCIS, nekroser, arrdannelse uten tumorceller, og partier med kun reaktive forandringer som for eksempel fremmedlegeme-reaksjon, skal ikke inkluderes i arealet som estimeres.

Det anvendes vevsmateriale med så mye tumorvev som mulig, da det kan være lite lymfocytter tilstede. Snitt fra metastaser (mest relevant der dette foreligger) eller fra primærtumor er aktuelt materiale. Nedre grense for mengde tumorvev (for at prøvematerialet skal regnes for å være adekvat) angis å være 50 viable tumorceller med assosiert stroma.

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 nyanse-ringer 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.

Dersom det gjennomføres neoadjuvant behandling bør det fremkomme i beskrivelsen av operasjonspreparatet størrelse på resttumor i brystet (hvis denne kan målsettes). Responsvurdering bør også gjøres.

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 var uhensiktsmessig. I de senere år har stadieinndelingen blitt endret til å være lik internasjonal praksis (UICC/AJCC).

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)

forts.

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

forts.

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)
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)

* NB! Metastase til intramammær lymfeknute rubriseres som axillær lymfeknutemetastase

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

4.1 Genpaneler og annen mutasjonstesting av tumorvev ved brystkreft (somatiske mutasjoner)

Dette avsnittet omhandler ikke testing for kimcellemutasjoner som man i stedet analyserer i blodprøver ved medisinsk genetiske avdelinger.

Det pågår stor forskningsaktivitet for å finne prediktive biomarkører basert på mutasjoner i brystkreftsvulstene, såkalte somatiske mutasjoner. Slike somatiske mutasjoner detekteres ved ekstraksjon av DNA fra kreftsvulsten og påfølgende sekvensering av DNA. Man kan enten sekvensere enkeltgener (klassisk Sanger sekvensering), sekvensere et sett av gener (genpaneler) eller sekvensere hele eksomet (whole exome sequencing, WES) eller genomet (whole genome sequencing, WGS).

Foreløpig er teknologien slik at DNA sekvensering i rutinediagnostikk i praksis gjøres for enkeltgener eller som genpaneler. Genpanelene kan inneholde alt ifra 4–5 opp til flere hundre kreftgener. Ettersom panoramaet av genmutasjoner er forskjellig ved ulike krefttyper vil ikke et genpanel for tykktarmskreft nødvendigvis være dekkende for bruk ved brystkreft. Videre forandrer panoramaet av genmutasjoner seg fra tidlig brystkreft til metastatisk situasjon, slik at enkelte mutasjoner som er sjelden forekommende ved tidlig brystkreft er mer vanlige i senere faser av sykdomsutviklingen, og dette bildet kan igjen endre seg etter flere linjer med behandling i metastatisk situasjon.

Mutasjonsanalysene gjøres som regel på en biopsi tatt fra primærtumor eller fra en metastase, og representerer således en svært liten del av det totale antallet kreftceller hos pasienten. På grunn av tumorheterogenitet må man anta at mutasjonsanalysen fra biopsien i noen tilfeller IKKE representerer den delen av tumor som er av størst betydning for videre sykdomsutvikling. Hvor vidt analyse av tumorceller/sirkulerende tumor DNA i blodbanen vil kunne redusere usikkerhet knyttet til tumorheterogenitet er foreløpig uavklart.

Det kan også være slik at mutasjoner er til stede, men i en svært liten andel av kreftcellene, som gjør at det konkluderes med at biopsien ikke inneholder mutasjon for det aktuelle genet ved første gangs analyse. Ved senere residiv/progresjon av sykdommen, kan dette endre seg ved at den muterte klonen av kreftceller har ekspandert og hvor ny biopsi vil avdekke mutasjon for aktuelle gen. Situasjonen er altså ikke statisk.

Nedenfor følger en beskrivelse av spesifikke somatiske mutasjoner der genanalyser vil kunne få terapeutiske implikasjoner i nær fremtid. At de nå omtales betyr ikke at det er formulert spesifikke anbefalinger om bruk i klinisk rutine.

ESR1 mutasjoner er sjelden forekommende ved tidlig brystkreft, men vanlig forekommende ved hormonreseptor positiv (HR positiv), HER2 negativ metastatisk brystkreft (69;70). Disse mutasjonene predikerer for resistens mot aromatasehemmer. Der man vurderer å starte opp med AI i metastatisk situasjon kan det derfor være grunnlag for å avklare om brystkreftsykdommen har ESR1 mutasjoner. Ved ESR1 mutasjoner vil man i stedet kunne velge fulvestrant i metastatisk situasjon (70).

Aktivering av PI3K-Akt-mTOR signalveien er en kjent resistensmekanisme ved endokrin terapi (71). Dette skyldes i de fleste tilfeller lav PTEN proteinekspresjon, PIK3CA eller AKT mutasjoner.

PIK3CA mutasjoner medfører økt aktivitet i PI3K enzymet og dermed økt PI3K-Akt-mTOR signalering. Slike mutasjoner er vist å gi prediktiv informasjon for effekt av PI3K hemmere, slik som taselisib (72), buparlisib (73) og alpelisib (74), ved HR positiv, HER2 negativ metastatisk brystkreft. Per idag er ikke disse medikamentene godkjent for bruk i Norge, men det ligger inne søknad om godkjennelse av alpelisib ved HR positiv, HER2 negativ brystkreft. Når det gjelder **AKT mutasjoner** så er disse sjelden forekommende, men kan være aktuelle å detektere for å styre behandling med Akt hemmere i fremtiden (75;76).

FGFR mutasjoner, hovedsaklig amplifikasjoner, forekommer også ved brystkreft (77;78), kanskje i opp mot 18 % av svulstene (79). Tilstedeværelse av slike mutasjoner testes som terapeutisk angrepspunkt (80), men det er behov for flere avklarende studier.

HER2 mutasjoner som oppstår under behandling kan medføre resistens mot endokrin terapi (81) ved HR positiv, HER2 negativ brystkreft, men kan også medføre resistens mot tyrosin kinasehemmeren lapatinib (men ikke neratinib) ved HER2 positiv brystkreft (82). Videre kan trunkerende mutasjoner i HER2 medføre at det ekstracellulære domenet av HER2 reseptoren er borte og dermed vil HER2 rettede antistoff være uvirksomme (83). Således kan analyse for HER2 mutasjoner bli aktuelt før behandlingsbeslutninger.

Utover kimcelle BRCA mutasjoner, er **somatiske mutasjoner relatert til homolog rekombinasjon** (HR) (DNA reparasjon) av økende betydning. Somatiske HR mutasjoner eller epigenetisk inaktivering av slike gen kan medføre funksjonell HR mangel (HR deficiency: HRD), dette omtales en del steder i litteraturen som *BRCA*ness (84;85). Det er ulike typer analyser som har vært brukt for slik HRD analyse, og det er varierende resultater for prediktiv verdi av slike analyser i hvert fall når det gjelder respons av platinum kjemoterapi (86;87). Ved andre typer metastatisk cancer, slik som ovarial og prostatacancer, har man sett at PARP hemmere er effektive hos dem som har mutasjoner relatert til HR; slik som somatiske BRCA og PALB2 mutasjoner (88;89). Det er således mulig at man også ved trippel negativ brystkreft med somatiske HR mutasjoner vil finne effekt av PARP hemmere, men resultater fra studier må avventes.

Mikrosatelitt instabilitet (MSI) er vist å være prediktivt for respons på immunterapi og påfølgende overlevelsesgevinst, på tvers av mange typer metastatisk kreftsykdom (90;91). MSI er sjelden ved brystkreft, men for subgruppen med trippel negativ brystkreft (TNBC) er det ved helgenomsekvensering påvist «mismatch repair deficiency» hos 4.7 % ved tidlig brystkreft (92). Ved mer begrenset PCR basert diagnostikk for hot-spot MSI loci ble det ved TNBC funnet forekomst av MSI high status hos kun 0.9 % (93), og enda lavere dersom man studerte brystkreft av alle subtyper (94).

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 (95;96).

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 (97).

5.2.1 Diagnostisk biopsi

Indisert der hvor man ikke har preoperativ diagnose ved hjelp av FNAC, sylinderbiopsi eller vakumbiopsi. Se pkt. 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 alltid klipses, men antall klips kan være mindre der sårhulen er liten og/eller mistanken om cancer/DCIS er liten. Det bør alltid benyttes minst 5 klips slik at dorsalt, medialt, lateralt, kranialt og kaudalt i sårhulen er definert.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 (98-107)

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 før kirugisk behandlingsmulighet klargjøres (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 (108;109). 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 (110). Respons på neoadjuvant behandling er størst ved trippel negative og HER2 positive svulster (111).

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 (112-114).

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 (115).

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

For å underlette strålebehandlingen skal sårhulen alltid klipses, men antall klips kan være mindre der sårhulen er liten og/eller mistanken om cancer/DCIS er liten. Det bør alltid benyttes minst 5 klips slik at dorsalt, medialt, lateralt, kranialt og kaudalt i sårhulen er definert.

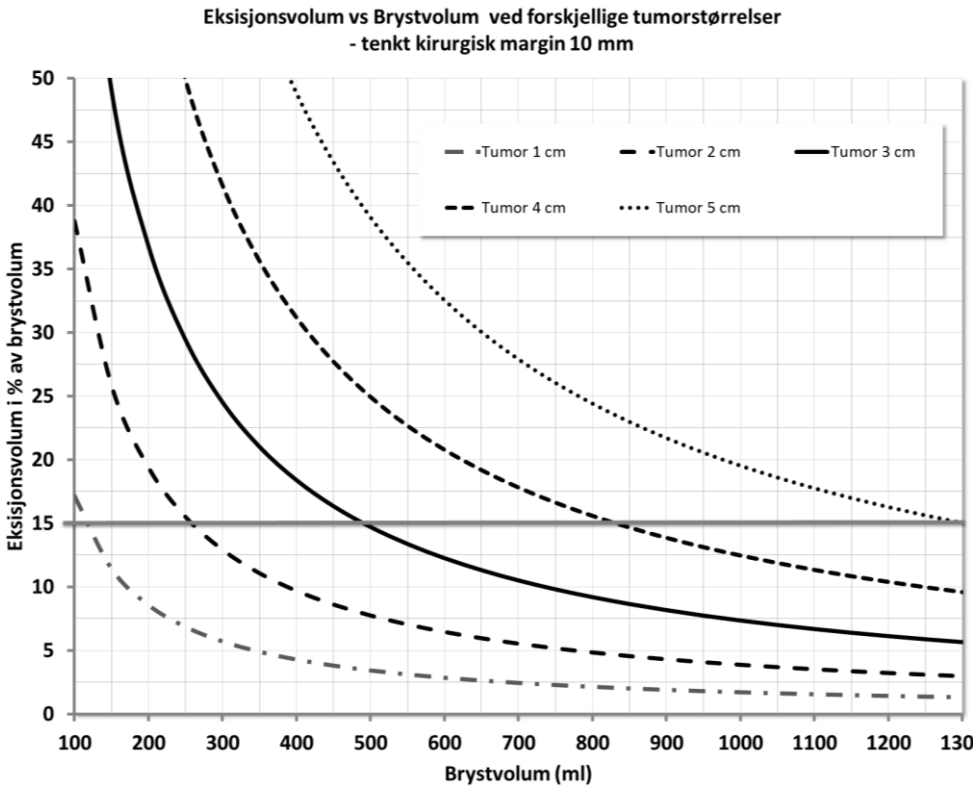
Onkoplastisk brystkirurgi (OBCS)

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 (116). Onkoplastisk kirurgi kan utføres med samme onkologiske sikkerhet som konvensjonell BCT og ablatio (117;118). 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 % (95). 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*

Operatør må være kjent med at boostområdet kan bli vanskeligere å identifisere ved stråleplanleggingen. Videre kan området for boostbestråling øke i størrelse, noe som kan medføre økt risiko for redusert kosmetisk resultat, fibrose og/eller økt stråledose på underliggende organer. Pasienten må informeres godt om inngrepet og at det ved ufrie reseksjonskanter, kan bli nødvendig å gjøre en mastektomi dersom rereseksjon ikke er mulig. 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 (115).

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 (119-121).

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 (122).

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 (123). 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 (124;125). 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 (126).

Reseksjonskanter ved BCT (127;128)

- 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 (129).

- **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) (130). 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 (131). Det vil i de fleste tilfeller være restkjertelvev og en bør være spesielt oppmerksom på ikke å etterlate vev i ytterkantene av brystet (132). 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.

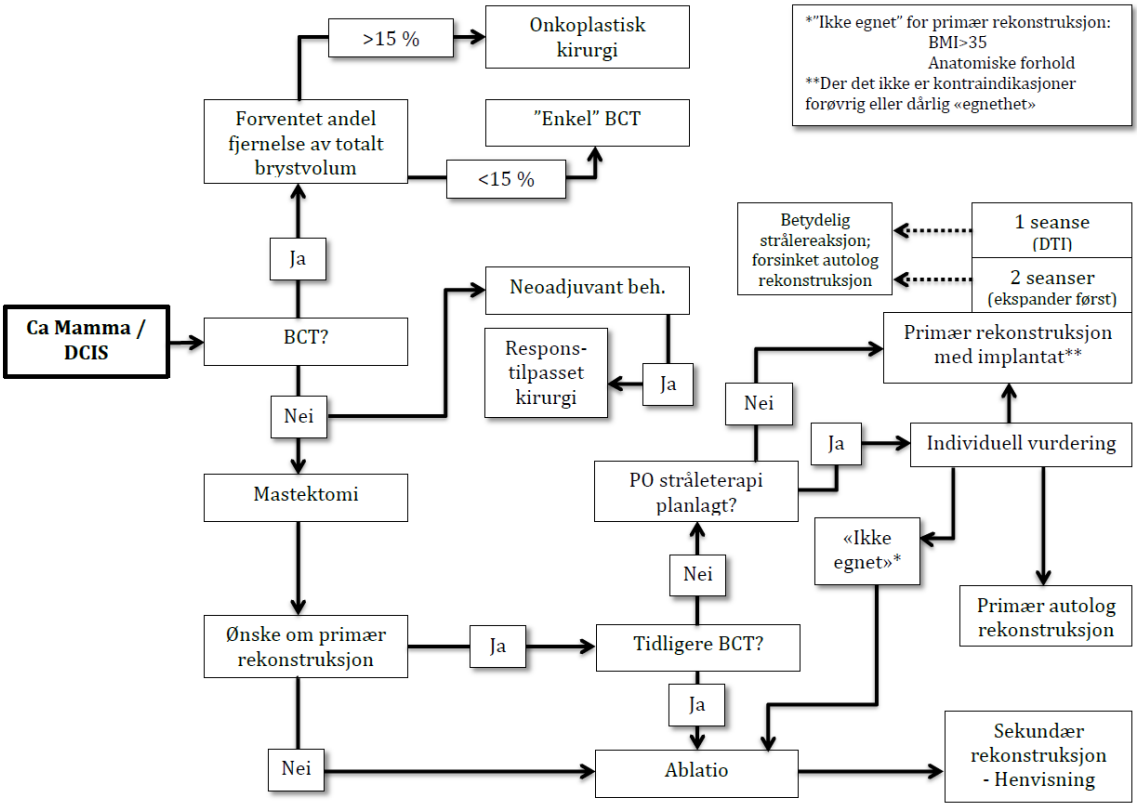
Hudbesparende mastektomi

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.

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 (133). 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 (134). 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 neoadjuvant behandlede pasienter. Vaktpostlymfeknuter skal ha aktivitet over 5 ganger, helst > 10 ganger bakgrunnsaktivitet (135-141).

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. Dette gjelder også i de fleste tilfeller hvor det i operasjonspreparatet ble påvist pT3 tumor i brystet. Men pasienter med pT3 tumor skal ha lokoregional strålebehandling.

For SN positiv med metastasefokus > 2 mm kan AD utelates dersom alle følgende kriterier er oppfylt (135-137):

- 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 (142-144). 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 aksilleinngrep 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 (137).

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 (145), 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) (146).

5.3 Ikke lokalavanserte 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 aksille (AD kan utelates) dersom SN er negativ. Se ellers retningslinjer ovenfor (under pkt. 5.2.5).

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 hadde cN1 status før oppstart neoadjuvant behandling, uavhengig av endelig ypN-status ved operasjon. Ved cN0 status vil det være indikasjon for stråleterapi 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 aksille (aksillenivå 1/2=CTVn_L1/L2) inkluderes dersom <10 lymfeknuter er fjernet ved aksilledisseksjon, ved ekstranodal vekst >2 mm og/eller ved frie tumorøyer i axillært fettvev.

Se pkt. 7.6.8 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. 0), 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 (147).
- 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.

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 aksilledisseksjon	Stråleterapi
BCT + SN	SN negativ		Ingen aksilledisseksjon	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 aksilledisseksjon	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	+/– aksilledisseksjon Dersom alle følgende kriterier er til stede kan AD utelates: • T1/T2 tumor • palpatorisk negativ aksille • 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	Aksilledisseksjon	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 aksilledisseksjon	Ingen
	SN positiv (>0.2 mm)	Mikrometastaser (>0.2–≤2 mm)	Ingen aksilledisseksjon	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	+/– aksilledisseksjon • Dersom alle følgende kriterier er til stede kan AD utelates: • T1/T2 tumor, • palpatorisk negativ aksille, • 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	Aksilledisseksjon	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)	Aksillestatus (II)	Stråleterapi
cT2 cN0	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/subcutan mastectomi + SN diagnostikk[#]	SN negativ	Ingen aksilledisseksjon		Hvis BCT: mot bryst 2.67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25 Hvis ablatio: Ingen
			SN positiv (>0.2–≤2 mm)	Aksilledisseksjon	Ingen metastaser (>2mm) i aksille-preparatet	
					Metastaser (>2mm) i aksillepreparatet	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)	Aksilledisseksjon		
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)	Aksilledisseksjon		
			SN positiv (>2 mm)	Aksilledisseksjon		
		Dersom ycN1 etter pre-operativ behandling: BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + aksilledisseksjon				

Stadium før preoperativ behandling	Forberedelse hvis BCT er aktuelt	Kirurgi (I)	SN status*	Kirurgi (II)	Aksillestatus (II)	Stråleterapi
cT2 cN2-3	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + aksilledisseksjon				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 aksilledisseksjon		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)	Aksilledisseksjon		
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)	Aksilledisseksjon		
			SN positiv (>2 mm)	Aksilledisseksjon		
		Dersom ycN1 etter preoperativ behandling:				

Stadium før preoperativ behandling	Forberedelse hvis BCT er aktuelt	Kirurgi (I)	SN status*	Kirurgi (II)	Aksillestatus (II)	Stråleterapi
		BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + aksilledisseksjon				
cT3 cN2-3	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + aksilledisseksjon				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 anbefa-les for de fleste. Hvis BCT kan være aktuelt (cT4b med kun lokalisert hudaffeksjon): Markør i tumor MR mammae	Ablatio + aksilledisseksjon Ved cT4b tumores med kun lokalisert hudaffeksjon hvor det har vært meget god effekt av neoadjuvant behandling: BCT + aksilledisseksjon. 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) (148).

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 (149). Brystbevarende kirurgi kan derfor anvendes der en kan oppnå tilfredsstillende kosmetisk resultat med minst 2 mm histopatologisk fri kant. 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. 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 (138;140). 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 (150).

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-kontroll	Klinisk kontroll[1]
Epitelproliferasjon (lobulær eller ductal) uten atypi	Ingen, kun nåle-biopsi (sylinder eller vacuum)	ikke aktuelt	Nei	Nei	Nei
Atypisk duktal epitelproliferasjon (ADH)	Diagnostisk åpen biopsi	fri eller affisert	Nei	[2]	Nei
Atypisk lobulær epitelproliferasjon (ALH)	Ingen, kun nåle-biopsi (sylinder eller vacum)	ikke aktuelt	Nei	[2]	Nei
Papillomer	Vid eksisjon	fri eller affisert	Nei	Ved multiple: [2]	Nei
Klassisk LCIS	Ingen, kun nålebiopsi (sylinder eller vacuum)	ikke aktuelt	Nei	[2]	Nei
Pleomorf LCIS evt. florid LCIS med comedonekrose	Vid eksisjon	Fri[3]	[4]	Som for DCIS[5'] men årlig til 60 år hvis første-gradsslektning med brystkreft	som for DCIS[5]
DCIS, unifocal, grad 1, ≤10 mm	Vid eksisjon	Fri[3]	Nei	[5]	[5]
DCIS unifocal, øvrige	Vid eksisjon	Fri[3]	Ja	[5]	[5]
DCIS grad 3, multisentrisk	Ablatio + SNB[6]	Fri[3]	Nei	[5]	[5]

1 Klinisk kontroll kan foregå på sykehus (lege eller spesialsykepleier) eller hos fastlege.
2 Hvis <50 år: årlig kontroll. Hvis 50–69 år: annethvert år i Mammografiprogrammet. Hvis >70 år: annethvert år hvis <10 år siden diagnose, for øvrig ingen kontroll.
Unntak: kvinner 50–60 år som har førstegradsslektning med brystkreft skal ha årlig kontroll.
3 Hvis vid eksisjon er utført, anbefales minst 2mm fri reseksjonskant (dokumentasjon foreligger for DCIS).
4 Denne type lesjon er ikke hyppig forekommende og det mangler dokumentasjon i studier for betydningen av strålebehandling (151). Det oppfattes ikke å være generelt grunnlag for å strålebehandle.
5 Kontrollrutiner ved DCIS: link til kapittel 2.3.
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 % (152-159). Alternativet er årlig oppfølging med mammografi og MR-mammografi. Norske studier viser imidlertid noe redusert overlevelse av brystkreft hos kvinner med *BRCA1* mutasjon (160-162).

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 (163). 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.

Det er ikke generell indikasjon for profylaktisk fjerning av kontralateralt bryst (med eller uten rekonstruksjon) ved diagnose brystkreft. Pasienten må informeres om at å fjerne kontralateralt bryst ikke bedrer prognosen.

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 (164). 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.

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 (165).

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) (166;167). 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 (168). Det er imidlertid viktig å informere aktuelle pasienter om at det finnes lite data med hensyn på onkologiske langtidsresultater 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 (169).

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 (170). 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 (171). 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 (172).

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 (173). Primær rekonstruksjon med eget vev kan vurderes der det er planlagt postoperativ strålebehandling, se pkt. 5.14.3.

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 (174-176). 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 (175). 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 operasjons-histologi.

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 (177).

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 brystkreftbehandlingen 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 (170). 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 (lipofilling, se pkt. 5.14.8). Det anbefales å vente med fett-transplantasjon til det har gått 1 år fra primærkirurgien.

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 (178). 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 (179). 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 Fettransplantasjon

Mulige indikasjoner:

- Korreksjon av defekter etter BCT eller OBCS
- Bedring av bløtdelsdekning og kapseldannelse/kontraktur etter implantatbasert rekonstruksjon
- Økning av volum og/eller utjevning etter annen autolog rekonstruksjon
- Vevsforbedrende og/eller smertelindrende behandling etter strålebehandling
- Total brystrekonstruksjon
- Korreksjon av benigne eller medfødte brystdefekter (tuberøse bryst, Poland syndrom m.fl.)
- Forstørrelse av bryster og annen kosmetisk kirurgi

Dette er en lite invasiv metode for å øke volum, jevne ut vevsdefekter, behandle arrvev og rehabilitere vev etter strålebehandling. Fordelen er at pasientens eget vev brukes til disse formål, mens ulempene først og fremst ligger i at effekt i form av volum og vevsforbedring er til en viss grad uforutsigbar. Standard fettsugingsteknikk brukes for å høste fett fra et sted der pasienten har overskudd. Fettet sentrifugeres, renses og settes tilbake til ønsket område på bryst med små kanyler. Teknikken anses som trygg kirurgisk teknisk, med liten grad av komplikasjoner, men må ofte gjentas for å oppnå ønsket effekt og minimere komplikasjoner (180).

Onkologisk har det vært reist spørsmål om økt risiko for residiv av brystkreft når pasienten har gjennomgått fettransplantasjon som del av rekonstruktiv behandling. Bakgrunnen for dette har vært data fra laboratoriet som har vist at fettderiverte stamceller kan stimulere tumorvekst, og fra retrospektive kliniske studier har med relativt få pasienter og kort oppfølgingstid (177;181;182). Spesielt har man mistenkt økt risiko hos pasienter behandlet for DCIS (181;182).

Det er i dag generelt lav risiko for lokale residiv uavhengig av hvilken type rekonstruktiv kirurgi som er utført (183). Matchede kohort-studier med ±5 år oppfølgingstid etter fettransplantasjon viser ingen sikker sammenheng mellom fettransplantasjon og residiv (184-189). Metaanalyser bekrefter funnene fra disse enkeltstudiene (183;190;191). Studien som har inkludert flest pasienter behandlet for DCIS (N=103) viser ikke økt risiko for residiv (184), noe som bekreftes i metaanalyse (183). Likevel er det enkelte subgrupper av pasienter hvor det fortsatt er usikkerhet om residivfaren. I enkeltstudier er det sett økt residivfare blant pasienter som behandles adjuvant med endokrin terapi (184), etter 80 måneder hos pasienter med luminal A type brystkreft (positive hormon reseptorer, HER2 negativ, Ki67<14 %) (187), samt ved positive lymfeknuter og høygradige svulster (177). Større randomiserte prospektive studier for ytterligere avklaring er ønskelig, men av praktiske og etiske årsaker er det dog lite trolig at disse vil komme (183).

Det er ikke vist at fettransplantasjon til bryst gjør det vanskeligere å oppdage lokale residiv, klinisk eller radiologisk (191). Det kan imidlertid ta tid (12–18 måneder) før fettvevsnekrose blir synlig radiologisk. Derfor må man alltid oppgi at fettransplantasjon er utført ved bestilling av radiologisk undersøkelse.

Fettransplantasjon er en rekonstruktiv metode som vurderes på linje med andre former for rekonstruksjon. Det er likevel viktig at den enkelte pasients sykdomstilfelle vurderes før eventuell fettransplantasjon. Der pasienter er strålebehandlet bør de akutte stråleforandringene ha gått tilbake (192).

Følgende anbefalinger kan være retningsgivende der man finner indikasjon for fettransplantasjon i forløpet av rekonstruktiv kirurgi etter brystkreft:

- Det anbefales at man venter 1 år etter endt kreftbehandling med fettransplantasjon. Ved spesielt behov tidligere i forløpet enn dette bør pasienten diskuteres tverrfaglig. Pasienten må være ferdig kirurgisk og onkologisk behandlet for sin kreft før fettransplantasjon gjøres (med unntak av adjuvant endokrin behandling).
- Full anamnese og klinisk undersøkelse skal gjøres ved vurdering for lipofilling.
- Siste mammografi (og/eller ultralyd) skal ikke være eldre enn 6 måneder.
- Pasienten skal ha skriftlig og/eller muntlig informasjon om fordeler og ulemper med fettransplantasjon, samt vanlig forløp og onkologisk sikkerhet.
- Mammografi bør ikke gjøres de første 6 måneder etter transplantasjonen.
- Pasienten bør kontrolleres hos utøvende kirurg etter 6–12 måneder, og videre som anbefalt etter nasjonale retningslinjer (NBCG).
- Lipofilling *frarådes* ved inadekvate reseksjonsmarginer, eller etter inkomplett adjuvant behandling samt hos pasienter med særlig høy risiko for lokoregionalt residiv; som inflammatorisk brystkreft og sarcom.
- Alle prosedyrer med fettransplantasjon til pasienter med tidligere brystkreft skal registreres i norsk brystkreftregister (KREMT) av utøvende kirurg.

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 onkoplastiske 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 (101;193-200).

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 eller delbryst (etter nærmere kriterier) 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 mastektomi).
- 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 %) (101). 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 (194), **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 (99). 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 (123;201). 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 (101). 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) (195-198). EBCTCG overview analysen fra 2014 bekrefter bedring i overlevelse ved lokoregional strålebehandling av mastectomerte lymfeknute positive pasienter, inkludert pasienter med pN1 lymfeknutestadium (202). Etter innføring av sentinel node teknikk, som innbefatter mer detaljert undersøkelse av lymfeknuten(e), påvises klart flere pasienter med mikrometastaser til aksille. Det finnes ikke dokumentasjon for at strålebehandling gir overlevelsesgevinst i denne pasientgruppen, som jo i de fleste tilfeller tidligere ble klassifisert som pN0 (101;203). Basert på EBCTCG overview analysene og også en ny amerikansk studie (HR 0.76 for DFS; ikke signifikant for OS) (204), 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 aksille (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 stråle-behandling, selv ved pN1 (mi) (og pN0).

Følgende regionale lymfeknutestasjoner vurderes for lokoregional strålebehandling:

- **Aksillære lymfeknuter**: Etter adekvat aksilledisseksjon (fjernelse av 10 eller flere lymfe-knuter 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/supra/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 (204;205). To andre studier har skilt ut effekt av parasternal bestråling fra de øvrige regionale lymfeknutestasjoner, og viser overlevelsesgevist ved strålebehand-ling av dette området (206;207). 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 (200). Lymfedrenasje til mammaria interna gebetet er hyppigere fra mediale/sentrale enn fra laterale deler av brystet (208). Basert på oven-stående 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 (208). 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 aksille-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 (209-212). 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 (211). 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 (211). 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, (213). Etter 11.7 års median observasjonstid fant Stokes et al. heller ingen forskjell i cerebro/cardiovasculær mortalitet mellom fraksjonsdoser ≤2Gy og >2Gy (214). 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 (215). En nyere studie viste også at moderne hypofraksjonering reduserer fraksjons-korrigert dose til hjertet sammenlignet med konvensjonell fraksjonering (216).

I START studiene (A+B) fikk 11 % av de 4451 inkluderte pasientene strålebehandling mot regionale lymfeknuter. 12 % av alle pasientene var mastektomert (211). 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. Både på St Gallen konsensus konferansen i 2015 og 2019 åpnet et lite flertall for hypofraksjonert strålebehandling ved N+ (127;217).

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 (218). 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.

Hypofraksjonert post-operativ stråleterapi med total behandlingstid fra en til to uker (ekstrem hypofraksjonering) er nå undersøkt i flere studier (219-222). Resultatene viser samsvarende lav risiko for lokale tilbakefall sammenlignet med standard behandling. Ved enkelte av fraksjoneringsregimene er det rapportert en høyere sannsynlighet for seneffekter.
Det oppfattes likevel å være behov for resultater fra flere studier/lengre oppfølgningstid før slik behandling vurderes på et generelt grunnlag i handlingsprogrammet (pga rapportert høyere sannsynlighet for seneffekter ved enkelte av fraksjoneringsregimene).

Intraoperativ strålebehandling (IORT)

Vurdering resultater fra Targit-A studien. Targit-A studien randomiserte pasienter mellom IORT og standard ekstern stråleterapi (223). Langtidsresultater fra denne studien foreligger nå (median 8.6 year FU) (224). Publikasjonen fremlegger at IORT viste non-inferiority sammenlignet med helbrystbestråling. Targit-A studien har vært omdiskutert som følge av usikkerhet vedrørende dosimetri, faktisk behov for stråleterapi i denne overveiende lavrisikopopulasjonen og kosmetisk resultat. I tillegg ble IORT gitt uten kunnskap om endelig histopatologisk diagnose/konklusjon, noe som førte til at 20% av IORT- pasientene etterpå ble behandlet med standard ekstern stråleterapi.

Anbefaling: IORT *med 50 kV røntgenstråling* bør gis innenfor rammen av en klinisk studie. Pasienter aktuelle for postoperativ stråleterapi for svulster med lite aggressive tumorkarakteristika er nå aktuelle for deltakelse i Natural-studien som evaluerer om man i denne pasientgruppen kan utelate strålebehandling uten økt risiko for lokale tilbakefall.

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*; kfr 6.7 for målvolumsdefinisjoner). 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 aksille 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 (intramammær lymfeknutemetastase) med negativ SN/aksille.

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*; kfr 6.7 for målvolumsdefinisjoner). 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 aksille 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 (intramammær lymfeknutemetastase) med negativ SN/aksille.

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 (225-227).

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*; kfr 6.7 for målvolumsdefinisjoner) – 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 aksillen (CTVn_L1-L3) (i tillegg til supraclaviculære lymfeknuter: CTVn_L4) 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 aksille 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 eller HER2-rettet behandling?

Strålebehandlingen skal av toksisitetshensyn ikke gis samtidig med adjuvant kjemoterapi.

Strålebehandling kan gis samtidig med trastuzumab og pertuzumab. T-DM1 kan vanligvis gis samtidig med strålebehandling. Konkomitant behandling med T-DM1 kan medføre noe økt risiko for strålereaksjoner.

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.

6.1.10 Protonbestråling

Protonterapi kan være aktuelt ved bestråling av spesielt vanskelig beliggende metastaser, nær kritiske strukturer eller nært opptil tidligere bestrålt område hvor overlapp ikke er ønskelig, og der foton/elektronbestråling ikke vil gi et tilfredsstillende resultat. Protonterapi bør kun benyttes i kliniske studier.

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 mastektomi 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 (228). Forekomsten av recidiv etter 10 år var 26 % hos dem som ikke fikk stråleterapi, sammenlignet med 15 % hos dem som fikk stråleterapi. 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 (229). 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 % (230). 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 (231). 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 (99;232).

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 (233). Resultater med ekstern postoperativ partiell brystbestråling har nylig blitt publisert i en britisk multisenterstudie, IMPORT LOW (234). 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 % (235).

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, definert med følgende karateristika (alle):**

- **pasienter ≥60 år**
- **unifokal pT1 tumor grad 1–2, pN0, ER positiv, HER2 negativ**
- **invasivt ikke-lobulært karsinom med frie reseksjonsrender (ingen «tumor on ink»)**

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

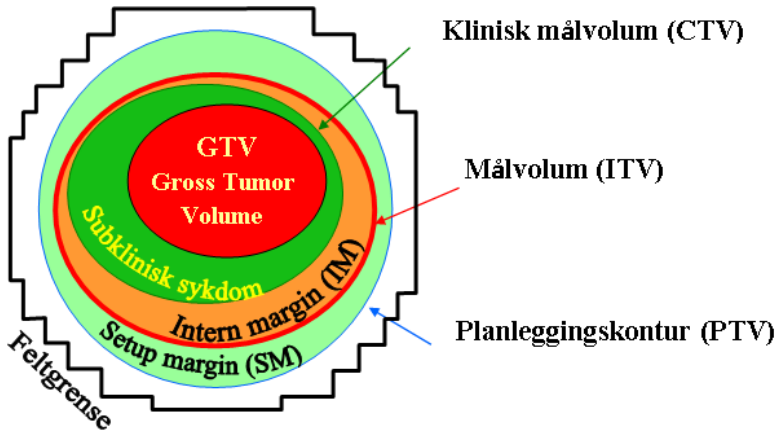
Volumdefinisjoner	
GTV (Gross Tumor Volume, Tumorvolum)	Dette er den palperbare eller synlig/demonstrerbare utstrekning av malign vekst (i øyeblikksbilde).
CTV (Clinical Target Volume, Klinisk målvolum)	Dette er det vevsvolum som inneholder GTV og/eller subklinisk mikroskopisk malign sykdom (i øyeblikksbilde).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

forts.

Ulike organ	
OAR (Organ at Risk, Risikoorgan)	Dette er normalvev (i øyeblikksbilde) hvor stråleføLsomheten 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 (236).

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 (237;238). 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).

Onkoplastikk og boost-bestråling

Indikasjon for strålebehandling inkludert boost mot tumorseng er den samme ved onkoplastisk BCT (OBCT) som ved BCT uten onkoplastiske teknikker. Bruk av boost ved stråleterapi er vist å redusere lokale tilbakefall etter BCT, i særlig grad hos pasienter <40 (50) år, men har ikke vist overlevelsesgevinst (123). 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. Klips gjør det lettere å identifisere tumorsengen og er viktig dersom det skal gis boost-bestråling. En studie av pasienter som gjennomgikk onkoplastisk brystkirurgi har vist at onkolog definerer et betydelig mindre boost-område enn operatør (239). I planleggingsprosessen er det viktig med tett samarbeid mellom kirurg og onkolog. På denne måten økes treffsikkerheten og vev utenfor målområdet kan spares for unødvendig strålebelastning, da dette kan medføre et dårligere kosmetisk resultat med mer fibrose.

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.

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 (240;241). 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).

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.

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. 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.

CTV etter rekonstruksjon med protese:

Nye ESTRO retningslinjer for inntegning av CTV etter rekonstruksjon med protese er publisert (242). NBCG vil benytte disse retningslinjer som anbefalt utgangspunkt for inntegning av målvolum ved primær rekonstruksjon i Norge. Lenke til ESTRO guidelines vil bli lagt ut på hjemmesiden til NBCG. En må være oppmerksom på om protesen ligger prepectoralt eller bak pectoralis, og at også ved protese bak pectoralis kan deler av protesen lateralt/caudalt ligge uten dekke av m. pectoralis major. Ved slike inngrep er det viktig å ikke fylle ekspanderprotesen for mye (dersom slik benyttes), da det ved stor fylling kan øke stråledosen til hud som følge av at inntegning av CTV kan bli nærmere hud. Kan evt. også bruke permanent protese først i stedet for ekspander for å unngå ventil i strålefeltet.

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 (215) 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 (243). Dette understøttes også av to store populasjonsbaserte studier (244;245). 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 (246). 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 (246;247) eller ved å inkludere pericard (248), 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 (249) 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 (246). 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 %) (250). 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 strålebehandling 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 middeldosen 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 (251;252). 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 (253).

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.

6.9.6 Rebestråling ved lokoregionale residiv

Ved lokoregionale residiv kan rebestråling vurderes individuelt etter grundig gjennomgang av alle behandlingsalternativer i multidisiplinært team inkludert onkolog med stråleterapierfaring. Det må tas hensyn til særlig to momenter. Først, muligheten for stråleresistens i tumor hvis det er kort tid mellom primær stråleterapi og et residiv som er lokalisert i et område hvor det tidligere er gitt adekvat stråledose. I tillegg må summert stråledose til omkringliggende normalvev vurderes akseptabel ved doseplanlegging. Forventet klinisk nytteverdi av rebestråling må være større enn potensielle bivirkninger (254).

Selv om pasienter med lokoregionale residiv har høy risiko for samtidige eller senere metastaser vil mange pasienter ha lang sykdomsfri overlevelse eller kurasjon etter residivbehandling [2]. Også ved utbredt sykdom kan lokalbehandling gi god palliasjon. Det må utvises forsiktighet med tanke på høye akkumulerte stråledoser i overlappssoner; pleuxus brachialis, beinvev og lymfeåresystemet. Ved ipsilaterale residiv i brystet etter tidligere standard behandling med brystbevarende operasjon og stråleterapi gir behandling med mastektomi alene under 10 % risiko for senere sekundært residiv (255;256).

Hos pasienter med lokaliserte sene residiv i brystet og som ikke ønsker mastektomi kan brystbevarende behandling etterfulgt av rebestråling i enkelttilfeller vurderes etter nøye gjennomgang av risiko/nytte i følgende tilfeller som veiledende utgangspunkt (uten å utelukke andre potensielle kandidater): østrogen-reseptor positiv/HER2negativ sykdom, lav histologisk grad, lite og fritt fjernet ikke-lobulært carsinom og fravær av uttalt DCIS, forventet godt kosmetisk resultat basert på ratio mellom tumorstørrelse og størrelse på brystet, begrensede bivirkninger fra primær stråleterapi og multidisiplinært team med erfaring fra rebestråling til stede. I slike tilfeller vil partiell brystbestråling være å anbefale fremfor helbrystbestråling som vil innebære større risiko for skade på friskt vev. De største studiene på dette området har vært gjort med kateterbasert interstitiell brachyterapi (257), men partiell strålebehandling gitt med standard ekstern strålebehandlingsteknikk vil også være et godt alternativ og er undersøkt i en nylig publisert RTOG studie (258).

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 (259-261). Men selv pasienter med små tumores uten lymfeknutemetastaser kan utvikle fjernspredning (262). 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 (263-265). 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 (266). Resultatene viser at kjemoterapi reduserer 10 års risiko for død av brystkreft med 1/3 (267). Endokrin behandling i form av tamoxifen i 5 år hos østrogenreseptor positive pasienter fører til ca 30 % relativ mortalitetsreduksjon (268). For hormonreseptor positive pasienter som mottar både kjemoterapi og tamoxifen kan den relative 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 (266).

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 (269;270). 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) (271-276).

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 aksillemetastaser (skiller høy/lav-proliferative; LumA vs LumB), som har betydning for behandlingsvalg (277-287). 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 (287;288). 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 (289). Dog anses fremdeles bruk av genekspresjonsprofil-tester ikke å være

godt nok dokumentert som verktøy for å unnlate bruk av kjemoterapi for pN+ pasienter (290;291), 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 (127;292-294). 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 (278;283). 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 (295-298). 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 (217). Dette inkluderer også anbefalinger om bruk av prognostiske og prediktive biomarkører (290;299). 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.

Anbefalinger

Pasienter med følgende tumorkarakteristika er kandidater for adjuvant systemisk behandling:

- Lymfeknute-positive pasienter (største metastasefokus > 0.2 mm), ie pN1-3.
- Lymfeknutenegative pasienter (pN0) med:
  - tumorstørrelse > 20 mm (pT2)
  - tumorstørrelse 11–20 mm (pT1c) (de fleste)
  - tumorstørrelse >1–10 mm (pT1a-b) og samtidig HER2+ og/eller hormonreseptor negativ og/eller høy proliferasjon/høy risikoprofil/Luminal B subtype ved genekspresjonsanalyse.

For spesifiserte anbefalinger, se pkt. 7.4.2.

Avhengig av alder, tumor og lymfeknutestatus, hormonreseptorstatus (østrogen- og progesteronreseptorstatus), HER2 status og genprofilstatus/proliferasjonsstatus vil indikasjon for og type systemisk adjuvant behandling være forskjellig og i tråd med følgende hva som er beskrevet i de følgende avsnitt (pkt. 7.2–7.6).

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 har 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) (268). 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 som monoterapi er kun aktuelt hos postmenopausale kvinner/kvinner med utslukket eggstokkfunksjon. Flere store studier har vist at AI gir høyere sykdomsfri overlevelse enn tamoxifen (300-309). En EBCTCG overview analyse har dokumentert dette ytterligere, og det er også vist bedret totaloverlevelse (310). 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 (306).

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 (311;312). I tillegg er det gjort en metaanalyse av disse studiene (312). 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 MA17 studien ble pasienter randomisert mellom letrozol og placebo, etter 5 års tamoxifen. I en subgruppeanalyse ble effekten av letrozol sammenlignet for pasienter som var premenopausale på diagnosetidspunktet med de som var postmenopausale. 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) (313).

I 2016 ble det presentert resultater fra 4 studier som har testet forskjellige utvidede behandlingslengder med AI, fra 6–10 år total behandlingstid (MA17R, IDEAL, DATA, NSABP B-42) (314-317). 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 (316). 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 (318). NSABP B-42 studien viste ikke signifikant høyere sykdomsfri overlevelse (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) Analyse av metastasefri overlevelse (sekundært endepunkt) viste 1.9 % bedret overlevelse 7 år etter randomisering, uten forskjell i totaloverlevelse så langt (317). Ved SABCS2019 viste oppdatert overlevelsesanalyse av samme studie signifikant høyere DFS hos pasienter som fikk utvidet behandling med AI etter median 9.3 års oppfølgingstid (HR 0.84, p=0.011), men fremdeles ingen forskjell i totaloverlevelse (319). 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 (314). 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 (315). I ABCSG-16 studien som sammenlignet ytterligere 2 år versus 5 år med AI etter gjennomført 5 års adjuvant endokrin behandling, ble det ikke funnet forskjell i sykdomsfri overlevelse (320). Samlet sett så er studiedesign forskjellig ved de forskjellige refererte studiene, noe som vanskeliggjør tolkningen.

I påvente av modne totaloverlevelsesdata vurderes resultatene fra disse studiene slik at utvidet AI behandling ut over 5 år (med AI) 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 å forlenge AI behandling på individuelt grunnlag.

Det er 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 (321). Dette kan bidra til vurdering av potensiell nytte for bruk av forlenget endokrin adjuvant behandling (>5 år).

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 sammenlignet med tamoxifen alene hos pasienter som fikk kjemoterapi (322-324). Totaloverlevelsen var ikke forskjellig for OFS+exemestane vs OFS + tamoxifen, men det er fremdeles kort observasjonstid (324). 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). Det ble nylig publisert en oppdatering av resultatene fra disse to studiene, som tydeliggjør effektene på sykdomsfri overlevelse av OFS i kombinasjon med exemestane i større grad enn tamoxifen +/- OFS, hvor effekten av kombinasjonen kun er tydelig for pasienter med høy risiko og som typisk også fikk kjemoterapi (325).

Resultater fra studier som har testet CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling
Det er nå presentert data fra 3 studier av adjuvant CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling.

MonarchE studien (median oppfølgningstid 19 mnd) viser en gevinst m.t.p. recidivfri overlevelse (invasive disease-free survival) ved bruk av adjuvant abemaciclib i 2 år sammen med endokrin terapi hos dem som er operert for lokalavansert brystkreft og har HR+/HER2- sykdom (326). Samtidig viste PALLAS studien (median oppfølgingstid 24 mnd) ingen overlevelsesgevinst (invasive disease-free survival) med adjuvant palbociclib sammen med endokrin terapi hos pasienter operert for høyrisiko brystkreft . I denne studien avsluttet >40% av pasientene palbociclib før planen (som var to år) (327). Helt nylig ble Penelope^{B} (median oppfølgingstid 43 mnd) presentert på SABCS2020, som ikke viste effekt av 1 års palbociclib sammen med endokrin terapi (328). Observasjonstiden er foreløpig for kort til å konkludere med tanke på effekt av adjuvant CDK4/6 hemmer behandling. Vi avventer mer modne overlevelsesdata.

7.2.1 Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom
Hva oppfattes som hormonreseptor positivt?

I tråd med internasjonal konsensus (292) 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 AI (som følge av bedret sykdomsfri overlevelse), subsidiært OFS + tamoxifen (dersom tolerabilitet nødvendiggjør dette), anbefales til følgende pasienter (på bakgrunn av resultatene fra SOFT/TEXT studiene). **Evidensnivå A**:
   - 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 AI eller tamoxifen (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 (329).

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

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 har i mange år vært internasjonal konsensus på at adjuvant endokrin behandling i de fleste tilfellene bør inkludere en aromatasehemmer (127;217;292-294;330). Resultatene fra BIG 1-98 studien gir grunnlag for å benytte aromatasehemmer og tamoxifen i sekvens eller å benytte aromatasehemmer i 5 år (308). Slik behandling sidestilles effektmessig. Vurderingen av hva som bør benyttes i det enkelte tilfelle, kan være avhengig av bivirkningssituasjon 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 (Evidensnivå A):

- 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 1 mg daglig
- Letrozol 2.5 mg daglig
- Exemestan 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 (331). 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. 0) 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 østradiolmålinger 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 (332). 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 (332). 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.

7.2.3 CYP2D6 analyse – til bruk for vurdering av tamoxifen?

Tamoxifen metaboliseres og dens aktive metabolitter dannes via CYP2D6 enzymene i lever, og det er stor variasjon i hvor langsomt eller hurtig denne metaboliseringen av tamoxifen skjer hos enkeltpasienter. Det har vært publisert studier som viser at grad av CYP2D6 metabolisering av tamoxifen kan ha klinisk betydning, mens andre studier ikke har vist noen slik klinisk relevans, og det er ikke anbefalt i dag, verken i Norge eller internasjonalt at man analyserer CYP2D6 m.t.p. å avklare om pasienter som skal ha tamoxifen er "slow" eller "fast metabolizer" (333). Samtidig har der vært ulike metoder brukt for å vurdere CYP2D6 funksjon, og nå i 2020 er det publisert en konsensusrapport m.t.p. hvordan man skal analysere CYP2D6 for å vurdere

om der foreligger langsom eller hurtig metabolisme i dette enzymet hos pasientene, hvilket forhåpentlig vil gjøre fortolkning av slike analyser lettere i fremtidige studier (334). Videre har det blitt publisert 2 nye studier i JCO i 2020, der en retrospektiv analyse fra et svensk brystkreftregister viser dårligere overlevelse hos "slow metabolizers" og mer problemer med bivirkninger av tamoxifen hos "fast metabolizers" (335), mens der i en japansk, prospektiv og randomisert studie med 184 pasienter med metastatisk brystkreft ikke ble funnet noen effekt på progresjonsfri overlevelse om tamoxifen dosen ble doblet hos dem som var "slow metabolizers" (336). Disse to artiklene omtales også i en editorial i JCO, der det igjen konkluderes med at CYP2D6 analyse ikke er anbefalt m.t.p. å styre tamoxifenbehandling i dag (333).

Anbefaling: ***Det foreligger ikke data som éntydig viser at CYP2D6 analyse kan brukes til å styre tamoxifenbehandling, og slike analyser anbefales derfor ikke utenfor kliniske studier. Dette er også i samsvar med anbefalingene fra ASCO og NCCN (333).***

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 (266). 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 (266). Adjuvant kjemoterapi i 3–6 mnd anses å være adekvat behandlingslengde, tilpasset risiko og biologiske egenskaper. 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 (337). Pasienter over 70 år har ikke nødvendigvis en bedre prognose enn yngre eller en biologisk forskjellig tumor fra yngre (338) og i denne aldersgruppen er det er klarest grunnlag for effekt av kjemoterapi for hormonreseptor (HR) negative pasienter og lymfeknutepositive pasienter (337;339). 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 (340-344). Det rapporteres forskjellig nytte av intensivert kjemoterapi hos hormonreseptor positive og hormonreseptor negative pasienter. Hormonreseptorpositive pasienter har lite eller usikker nytte av mer intensivert kjemoterapi mens hormonreseptor negative pasienter kan oppleve en betydelig bedring i prognosen (342;345).

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 (346) 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 relativ reduksjon i død av brystkreft ved optimal bruk av dagens tilgjengelige kjemoterapi (267). 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 (267).

BCIRG001 studien (TAC vs FAC) har vist effekter ved tillegg av docetaxel uavhengig av hormon-reseptorstatus (347), noe som er videre rapportert om i en samleanalyse av PACS01 og BCIRG001 studien (348). 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 (349-351):

- 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 2019 (217):

Table 4. Systemic therapy for HER2-positive or triple-negative breast cancers

Stage		Tumor Subtype	
		HER2+	TNBC
Stage 1	T1a	TH – case by case	Chemotherapy – case by case
Typically as adjuvant therapy	T1b	TH	TC chemo
	T1c	TH	AC/T chemo
Stages 2 and 3		AC TH (± P)	AC/T chemotherapy ± platinum[a]
Neoadjuvant therapy is preferred		or TCH (± P)	
		Consider neratinib in N2, ER+ tumors not receiving P	
Residual invasive cancer after NST		Trastuzumab emtansine	capecitabine

N2 = 4+ positive lymph nodes.
[a]Some panelist prefer including platinum-based chemotherapy in women with BRCA1/2 associated breast cancers though data for this are inconsistent.
H, trastuzumab; P, pertuzumab; A, anthracycline chemotherapy; Cb, carboplatin chemotherapy; C, cyclophosphamide chemotherapy; T, taxane chemotherapy.

Table 5. Systemic therapy for ER+ HER2− breast cancer

Stage		Ovarian Suppression	Type and duration of endocrine therapy	Chemotherapy
Stage 1	T1ab	No OFS	AI or tam (5 years)	No
	T1c	No OFS	AI or tam (5 years)	Individualized decision based on: T size, N status, histological subtype, LVI, grade, proliferation, quantitative hormone receptor expression, genomic signatures, and patient preferences
Stage 2	Node-negative	OFS and AI/tam for higher risk historically warranting chemo (e.g large T, age < 35, high grade, adverse gene signature	• AI preferred as initial therapy. • Extended therapy favored (especially after initial 5 years of tamoxifen)	
	Node-positive	OFS and AI/tam	• AI based. • Extended therapy.	
Stage 3		OFS and AI/tam	• AI based. • Extended therapy.	Yes

[a]Some consider OFS along same criteria as stage 2, node-negative.
AI, aromatase inhibitor; Tam, tamoxifen; LVI, lymphovascular invasion; OFS, ovarian function suppression.

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 (352). Kombinasjon av docetaxel og cyklofosfamid (TC) uten antracyklin vil nå kunne vurderes som ekvipotent for midlere risikogrupper (kfr senere).

Resultater fra NSABP B-36 studien demonstrerte at AC60 x 4 (tilsvarer EC90 x 4) og FEC100 x 6 gav helt sammenlignbar sykdomsfri overlevelse hos pN0 pasienter (353).

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 (354). Men BIG 02–98 studien indikerer at sekvensiell behandling kan gi bedring i DFS sammenlignet med samtidig bruk (355).

Bruk av adjuvant TC i stedet for EC

I PlanB studien fra 2019 ble 6 TC (docetaxel 75 mg/m^2 + cyclofosfamid 600 mg/m^2 hver 3. uke (q3w) sammenlignet med 4 EC (epirubicin 90 mg/m^2 + cyclofosfamid 600 mg/m^2 q3w) etter-fulgt av 4 docetaxel (100 mg/m^2 q3w)(EC-T) (356). Studien inkluderte HER2 negative pT1-pT4c pasienter med enten positiv lymfeknutestatus (42 % av pasientene) eller pN0 og én eller flere av følgende: pT≥2, grad 2–3, høy urokinase-type plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1, HR negativ tumor, alder <35 år. Alle med HR+ sykdom ble analysert med Oncotype DX, og ved lav «recurrence score» (RS) og samtidig pN0-1 status fikk pasientene ingen kjemoterapi. Fem års sykdomsfri overlevelse (DFS) var 89.9 vs 89.6 % for TC vs. EC-T (non-inferiority), og 5-års totaloverlevelse (OS) var 94.7 vs. 94.5 %. Det ble totalt sett rapportert mer toksisitet for EC-T.

I USOR studien (n=1016, follow-up 7 år) som sammenlignet 4 TC vs. 4 AC (doxorubicin 60 mg/m^2 + cyclofosfamid 600 mg/m^2 q3w) for stadium I-III brystkreft, var det lik OS for de to behandlingsarmene, men noe bedre DFS for TC regimet (7 års DFS 81 % vs 75 %) (357).

ABC metaanalysen (n=4200) viste bedre DFS, men lik OS, for behandlingsregimer som inkluderte både taxan og antracyklin versus 6 TC (358). Her ble 6 TC sammenlignet med 6 TAC kurer q3w (USOR 06-090/NSABP B-46), og med 4 AC q3w→ 12 ukentlige paclitaxelkurer, 4 AC q2w → 12 ukentlige paclitaxelkurer eller 4 AC q2w → 4 paclitaxel q2w(NSABP B-49). I den danske DBCG7-READ studien (n=2000, kun topoisomerase 2-normale) var der samme overlevelse med 6 TC som med 3 EC90 etterfulgt av 3 T (docetaxel 100 mg/m^2) (359) – og dette er den eneste studien der total behandlingstid er lik for de to gruppene.

Vurdering av foreliggende data:

Det konkluderes med at TC x 4 er ekvipotent med EC90 x 4 for midlere risikogruppe.

I denne forbindelse oppfattes docetaxel 75 mg/m^2 + cyclofosfamid 600 mg/m^2 q3w som ekvipotent med paclitaxel 80 mg/m^2 ukentlig + cyclofosfamid 600 mg/m^2 q3w.

6 TC er sannsynligvis like effektivt som 4 EC90 etterfulgt av 4 docetaxel, basert på PlanB studien og DBCG-07 READ studien (kun topoisomerase 2-normale), men muligens inferior ved høy pN+ status basert på ABC metaanalysen og ved pN+ status i NSABP B-30 studien. Der er færre høyrisiko-pasienter i PlanB enn i NSABP B-30 studien. NSABP B-30 viser at AC-T (4+4 kurer sekvensielt) er bedre enn ACT 4 kurer (konkomitant) eller AT (=TC) 4 kurer (360) – men her fikk altså pasienter med AT 4 og ikke 6 kurer, samt at doxorubicindosen var lavere enn ved AC-T. I NSABP-30 hadde alle pasientene N+ sykdom, 42 % var pT1, og 25 % HR negative. I PlanB hadde 58 % N0 sykdom, 57 % pT1, 18 % HR negative. NSABP B-30 studien ligger som del av grunnlaget for bruk av EC-T hos pasienter med lymfeknute positiv sykdom i norske guidelines.

Ut fra de foreliggende studier kan vi ikke med sikkerhet si at 6 TC er like effektivt som EC-T (4+4) for pasienter med høyest risikoprofil. Likevel, i PlanB studien var der ingen subgrupper, inkludert dem med lymfeknute positiv sykdom, som kom dårligere ut med TC enn EC-T.

Det konkluderes med at TC regimet (6 TC) oppfattes som et akseptabelt alternativ til EC-Docetaxel (4+4) eller EC-paklitaxel ukentlig (4 EC + 12 uker paclitaxel), især for dem med kardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracyclin.

Videre er der en økende dokumentasjon som viser at adjuvant antracyclin behandling senere i livet gir økt risk for hjerteproblemer (273;361).

Anbefalinger – kjemoterapi

Basert på en helhetsvurdering av de tilgjengelige adjuvante kjemoterapistudier og den voksende molekylærgenetiske kunnskap anbefales 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 (217), som inkluderer vurdering av histologisk grad, gen-ekspresjonsprofil/ proliferasjonsgrad og pTpN stadium. Genekspresjonsprofiler gir informasjon om undergrupper av spesielt hormonreseptor positive og lymfeknutenegative pasienter, hvor prognosen er så god at nytten av kjemoterapi må anses å være meget liten/begrenset (279-287;289). Det anbefales primært å benytte genekspresjonsanalyse 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 pkt. 7.4 (konferer også fotnotene i tabellene for ytterligere bakgrunn for anbefalingene)

Ved HER2 negativ status og lavere risikoprofil anbefales 4 EC90 kurer eller 4 TC kurer. Ved høyere risikoprofil anbefales 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling. Et akseptabelt alternativ til denne behandling er 6 TC, spesielt for pasienter med kardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracyclin.

Ved HER2 positiv status anbefales 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab for pasienter med pN0 status, og trastuzumab/ pertuzumab for pasienter med pN1 status. Men HER2 positive pasienter med lavest utgangsrisiko, stadium pT1pN0, behandles med 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab. Etter avsluttet kjemoterapi gis videre HER2-rettet antistoffbehandling til totalt 1 års behandlingstid. Se pkt. 7.3.2 for anbefalingene knyttet til HER2-rettet behandling.

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

- *Alle pasienter operert for HR+ HER2- pN0 sykdom bør som utgangspunkt gjennomføre genekspresjonstest (Prosigna test) for optimalt valg av adjuvant behandling.* Genekspresjonstester har vist meget god dokumentasjon for prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser og kan bidra til beslutning om kjemoterapi og også om endokrin behandling bør benyttes, innenfor selekterte pasientgrupper. Testene er nyttige verktøy for å skille ut pasienter med høy og lav risiko for residiv hos pasienter med ER+HER2- status, samt for å skille mellom Luminal A og Luminal B. Det anbefales at man primært benytter Prosigna test, da denne

testen kan analyseres på laboratorier i Norge, bidra til kompetanseoppbygging, samt gi muligheter for nyansert diagnostikk. Prosigna er nå godkjent av Beslutningsforum.

Det er likevel ønsket at genprofiltest gjennomføres som ledd i et kvalitetssikrings-prosjekt, 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 behandlings-beslutning.

- Dersom genekspresjonstest ikke er tilgjengelig, kan Ki67 proliferasjonsindeks (estimeres som % Ki67 positive celler i hot spot) 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 høy Ki67 taler for høyere residivrisiko og dermed potensielt 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 (362). 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 Spesifikk behandling for HER2-positive pasienter

Pasienter med tumores med HER2 amplifikasjon/overekspresjon (dvs pasienter med IHC 3+ eller FISH-positive) har et mer aggressivt sykdomsforløp (269;270). Adjuvant behandling med trastuzumab (humaniserte monoklonalt antistoff mot HER2) har endret prognosen for denne gruppen (271-275). 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 bedret totaloverlevelse, sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten fjernspredning hos pasienter som fikk trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi versus de som fikk kjemoterapi alene (363). Alle studiene bortsett fra BCIRG 006 studien inkluderte antracyklinholdig kjemoterapi som del av behandlingen i alle behandlingsarmene. Studiene som har kombinert bruk av taxan og trastuzumab har de største reduksjoner i hazard ratio (HR 0.60–0.64) (271-275). I HERA studien ble også 2 års behandling med trastuzumab testet, men viste ingen ytterligere effekt ut over

trastuzumab i 1 år (364). Trastuzumab var assosiert med en økt forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser (0.5–4 % versus 0–1.0 % i kontrollgruppen). Det er kjent at behandlingen kan gi asymptomatisk nedgang i hjertefunksjonen, som ved god overvåking kan føre til normalisering ved tidlig seponering av medikamentet. En annen studie testet 6 mnd behandling med trastuzumab mot 12 mnd, og fant at 6 mnd behandling var inferiort (365). 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 (366;367). Senere har SOLD studien ikke vist «non-inferiority» ved 9 ukers behandlingslengde versus 12 mnd (bedre overlevelse med 12 mnd behandling) (368). 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) (369). 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.

Kombinasjon av trastuzumab og pertuzumab (dobbel HER2-blokade) ble testet i Aphinity studien. Primæranalysen fra studien viste signifikant forbedret invasiv DFS (IDFS) ved tillegg av både pertuzumab og trastuzumab til adjuvant kjemoterapi hos pasienter med HER2 positiv brystkreft. Overlevelsesgevinsten var liten for hele pasientpopulasjonen, men signifikant bedre for subgruppen av pasienter med lymfeknutepositiv brystkreft (370). Oppdaterte resultater fremlagt på SABCS2019 viste 4.5 % bedring i IDFS hos lymfeknute positive pasienter, mens effekten ikke er til stede for lymfeknute negative (371). St. Gallen konsensus 2019 anbefalte at pertuzumab/trastuzumab brukes sammen med taxan cellegift ved adjuvant/neoadjuvant behandling av stadium 2 brystkreft med lymfeknutemetastaser eller ved stadium 3 (217). Siste oppdatering av ASCO guidelines inkluderer også bruk av pertuzumab/trastuzumab sammen med cellegift for HER2 positiv brystkreft (372).

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 % lokoregionale residiv, metastaser eller død av brystkreft etter 4 års median observasjonstid (373). Oppdaterte resultater fra studien (hvor 42 % av pasientene hadde pT1c tumores) viste 7 års sykdomsfri overlevelse (DFS) på 93% (95% CI, 90.4 to 96.2)(kun 1% med metastaser) (374). Studien er også basis for at St Gallen Consensus åpner for at antracyklin kan utelates hos pT1pN0 pasienter (127;217;375). 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.

Anbefaling

Adjuvant behandling av HER2 positiv brystkreft anbefales i tråd med de tabellariske oversiktene under pkt. 7.4, med følgende hovedprinsipper (Evidensnivå A):

Lymfeknute negative pasienter som har tumorstørrelse over 2 cm anbefales EC90 x 4 (antracyklinholdig kjemoterapi) etterfulgt av 12 ukers behandling med paklitaxcel (ukentlig) eller docetaxel (q3w) i kombinasjon med trastuzumab (q3w) etterfulgt av videre behandling med trastuzumab (q3w) til totalt 17 kurer. Hos lymfeknute negative pasienter med tumorstørrelse $\leq$ 2 cm anbefales å utelate antracyklinholdig kjemoterapi. Pasienter med lymfeknute positiv sykdom bør få pertuzumab i tillegg til trastuzumab. For pasienter som kun har mikrometastaser er gevinsten av pertuzumab mindre og vurderes individuelt.

Trastuzumab kan gis i.v. eller s.c., hver 3. uke i 12 måneder. Subcutan administrasjon: 600 mg fiksert dose. Intravenøs administrasjon: 8 mg/kg loading dose etterfulgt av 6 mg/kg vedlikeholdsdose.

Pertuzumab gis i.v. hver 3. uke i 12 måneder: 840 mg loading dose, etterfulgt av 420 mg vedlikeholdsdose.

Som følge av at pertuzumab benyttes for stadium 2 pasienter med lymfeknutemetastaser og for lokalavanserte, har vi ikke dokumentasjonsgrunnlag for å anbefale neratinib etter avsluttet trastuzumab/pertuzumab. I ExteNet studien som viste effekt av neratinib etter trastuzumab, ble det kun påvist forskjell i sykdomsfri overlevelse hos hormonreseptor positive pasienter (376). Det var kun 24 % av pasientene i studien som var lymfeknute negative, men for denne gruppen var det ingen sikker forskjell i sykdomsfri overlevelse (HR 0.83 (95 % CI 0.41-1.65)). Grunnlaget for bruk av neratinib kan således kun være for HR+HER2+ pN+ pasienter som ikke tolererer pertuzumab. Beslutningsforum godkjente ikke bruk av neratinib som forlenget adjuvant behandling etter avsluttet trastuzumab behandling av hormonreseptor positive pasienter (juni 2020).

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 (377-383).

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 (384;385). 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 (378). På ASCO2012 ble det presentert ytterligere resultater fra denne studien, som viste at sikkert postmenopausale pasienter (definert i studien som 5 år uten menstruasjon) hadde signifikant nytte av zoledronsyre, dette gjelder både for invasiv DFS (HR 0.75) og OS (HR 0.76). Derimot var det ugunstige effekter av å benytte zoledronsyre på pre/perimenopausale pasienter. Dette var som følge av økt risiko for ekstraossøse metastaser hos premenopausale (HR 1.32). Hos postmenopausale beskyttet zoledronsyre for slike metastaser (HR 0.70). Det synes ikke å være noen forskjell mellom post- og premenopausale pasienter i effektene av zoledronsyre på å hindre benmetastaser. To metaanalyser av effektene av zoledronsyre/bisfosfonater har vist at zoledronsyre reduserte risikoen tilbakefall med 19–24 % hos postmenopausale pasienter (386;387). 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 (378).

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 Anbefalinger for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status dersom Prosignatest er utført

Hoved-gruppe	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	**Grad 1:** Ingen behandling **Grad 2–3:** 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	• 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 eller TC 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 eller TC 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 eller TC 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. TC x 6 er et akseptabelt alternativ til EC90 x 4 → taxan spesielt ved cardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracycliner.
		pT2	**ER≥50 %:** EC90 x 4 eller TC 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 • Ved ER<50%: TC x 6 er et akseptabelt alternativ til EC90 x 4 → taxan spesielt ved cardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracycliner
	ROR high (>60)	pT1a-b	**ER≥50 %:** Endokrin behandling **ER<50 %:** EC90 x 4 eller TC x 4 → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• Ved ER≥50 %: EC90 x 4 eller TC x 4 → endokrin behandling kan vurderes ved kombinasjonen av grad 3, høy absolutt ROR score og stor tumorstørrelse innenfor kategorien. • Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved pT1a pN0 tumores
		pT1c	EC90 x 4 → taxan → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• TC x 6 er et akseptabelt alternativ til EC90 x 4 → taxan spesielt ved cardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracycliner.
		pT2	EC90 x 4 → taxan → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	• TC x 6 er et akseptabelt alternativ til EC90 x 4 → taxan spesielt ved cardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracycliner.

* I noen få tilfeller vil molekylær subtype for HR+HER2- svulster være «Basal»- eller «HER2-enriched», 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 Anbefalinger for pasienter hvor det ikke er indikasjon for genekspresjonstest eller det ikke foreligger (01.02.20 – med korreksjon 04.06.20)

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, alternativt TC x 4)
		pN2-3	EC90 x 4 eller TC 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 eller TC x 4) Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores
		pT1c-pT2 pN0 pT1-2pN1-3	EC90 x 4 eller TC 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 (alternativt TC x 6 dersom ikke beh.plan er lagt som følge av mange lymfeknutemetastaser)
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
		pT2pN0	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	
		pT1-2pN1-3	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab/pertuzumab etterfulgt av trastuzumab/pertuzumab 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
		pT2pN0	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status	
		pT1-2pN1-3	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab/pertuzumab etterfulgt av trastuzumab/pertuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status	
HR- HER2-			EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved postmenopausal status	TC x 6 er et akseptabelt alternativ ved mindre omfattende lymfeknutemetastaser og med kardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracycliner. Lav proliferasjongrad og histologisk grad kan gi grunnlag for å utelate taxaner (evt kun gi TC x 4)

				Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores

Se spesifikasjoner/kommentarer på neste side.

Spesifikasjoner/kommentarer til retningslinjene anført i tabellene over (7.4.1 og 7.4.2)

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).*

Genekspresjonstester *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. Dersom Prosigna test utføres, henvises til egen oversikt over retningslinjer, hvor testsvaret er inkludert i vurderingsgrunnlaget.*

Vurdering av proliferasjon og Luminale subtyper dersom genekspresjonstest ikke er utført*: 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.*

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 aromatasehemmer (primært) eller tamoxifen (subsidiært). 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 aromatasehemmer (AI)(primært) eller tamixifen (subsidiært). 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 aromatasehemmer 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 hormonreseptor-positivitet 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 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.*

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.*

Ikke-hormonell behandling

EC90 (epirubicin 90 mg/m^2 + cyklofosfamid 600 mg/m^2) gis hver 3. uke. TC i form av docetaxel 75 mg/m^2 + cyklofosfamid 600 mg/m^2 gis også hver 3. uke. Det gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier. NBCG har valgt å angi paklitaxel 80mg/m^2 hver uke som alternativ til docetaxel hver 3. uke i TC regimet. I så fall gis ikke G-CSF som primærprofylakse.

Ved indikasjon for taxan i sekvens med EC90: 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 eller trastuzumab+pertuzumab infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart samtidig med taxanbehandlingen. Gjør LVEF måling før oppstart av EC90, før oppstart av anti-HER2 behanlding, deretter hver 3. mnd til avsluttet behandling. Følg egen algoritme for vurdering av LVEF i forhold til anti-HER2-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 og planlagt 12 ukers behandlingsperiode, henvis til stråleterapi i forbindelse med eller 3 uker etter oppstart av behandlingen. Dersom det er planlagt 18–24 ukers behandlingsperiode, henvis til stråleterapi midtveis i behandlingen. Dersom det ikke er indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi umiddelbart.

7.5 Alternative adjuvante behandlingsregimer

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 (273).

TCH x 6 hver 3. uke (docetaxel 75mg/m^2 + carboplatin (AUC 6 mg/ml/min) + standard trastuzumab) eller TCHP (+ pertuzumab hvis indikasjon), kan benyttes ved behandling av HER2 positive når det er klare motforestillinger/kontraindikasjoner mot å gi antracycliner.

Dose-dense behandling er diskutert i pkt. 7.6.2, med bakgrunn i EBCTCG metananalysen av slik behandling. NBCGs gjeldende anbefaling om sekvensiell behandling med antracyklin (EC90) etterfulgt av taxan (docetaxel 3qw eller paklitaxel ukentlig) tar høyde for de viktigste resultatene i metaanalysen. Å vurdere bruk av EC90 x 4 (q2w) etterfulgt av docetaxel x 4 (2qw) eller paklitaxel ukentlig er i utgangspunktet begrenset til lokalavanserte høyrisikopasienter med spesielt rask sykdomsutvikling (på individuelt grunnlag).

7.5.1 Spesielle instruksjoner ved ikke-hormonell behandling

Det gis kurer med tre ukers mellomrom.

Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate.

- 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 NaCl 9 mg/ml	3–10 min	1
Cyklofosfamid	600	100 ml NaCl 9 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	250ml 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 eller famotidin 80 mg (eller tilsvarende) p.o. minst 1 time før kur.

Spesifikasjon av TC kur – dosering

Stoff	Dose mg/m^2	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
Cyklofosfamid	600	100 ml NaCl 9 mg/ml	3–10 min	1
Docetaxel	75	250 ml NaCl 9 mg/ml	1 time	1

Dosen av cyclofosfamid avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 50, dosen av epirubicin avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 5.
Det gis dexametason 8 mg x 2 (eller metylprednisolon 32 mg x 2) i tre døgn, med oppstart kvelden 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, TC). Ut over dette vil eventuell primærprofylakse kunne gis etter individuell medisinsk vurdering av risiko for febrile neutropenier (388).
- Nederste akseptable grense for å gi kur uten G-CSF er *neutrofile granulocytter* 1.0 x 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 ≥0.7 x 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 midlertidig, og relevant behandling gis. Når symptomene går tilbake, igangsettes infusjonen med redusert dråpetakt, med gradvis økning av takten hvis ikke symptomene kommer tilbake.

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

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 anti-HER2 behandling

Kandidater for trastuzumab eller trastuzumab+pertuzumab er utelukkende pasienter med HER2 positiv sykdom (FISH/CISH/SISH+ eller IHC 3+) som tilfredsstiller de gjeldende kriterier for å gi adjuvant kjemoterapi. Behandlingen bør ikke gis sammen med antracyclinholdig (EC) kjemoterapi. Pasienten bør ha LVEF måling >50 før opptart av HER2-rettet behandling. Ved usikkerhet knyttet til hjertefunksjon eller cardial risiko bør cardiolog involveres i vurderingen før oppstart av behandlingen.

Kontraindikasjoner
- Overfølsomhet for trastuzumab, murine proteiner eller noen av hjelpestoffene. Alvorlig hvile-dyspné pga. komplikasjoner ved alvorlig fremskredet sykdom, eller ved behov for oksygentilskudd.
- Graviditet.

Forsiktighetsregler:

- Ved kumulativ Epirubicindose som overstiger 720 mg/m^2 vil risikoen for hjertepåvirkning være betydelig. Dette vil vanskeliggjøre bruk av HER2-rettet behandling. Risiko/nytte-effekter må vurderes nøye.
- Pasienter med 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) ble ikke inkludert i de adjuvante studiene som ligger til grunn for bruk av HER2-rettet behandling. Dette gjør at vurdering av slik behandling må gjøres i nært samarbeid med cardiolog og med nøye risiko/nyttevurdering.

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

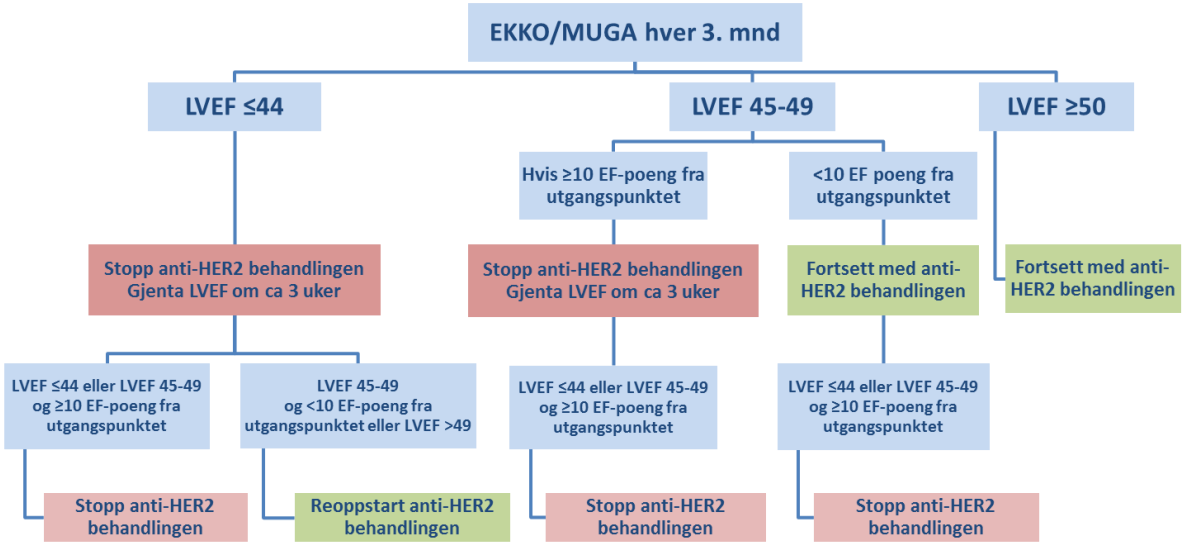
Behandlings-/kontrollopplegg – trastuzumab eller trastuzumab/pertuzumab

Dersom behandlingen gis etter antracyklinholdig kjemoterapi (EC kurer), startes den vanligvis 3 uker etter siste EC kur og gis vanligvis samtidig med taxanbehandling som kombinasjons-terapi. Hvis LVEF <50 %, avventes oppstart av anti-HER2 behandling og en ny MUGA eller Echo gjøres etter 3–6 uker. Etter avsluttet taxanbehandling fortsetter anti-HER2 behandling som monoterapi, uavhengig av om pasienten skal ha strålebehandling.

Ved intravenøs trastuzumab-behandling gis første infusjon med trastuzumab i loadingdose 8 mg/kg. Ved tillegg av intravenøs pertuzumab gis første infusjon i loadingdose 840 mg (fiksert dose). Deretter gis kur hver 3. uke i en dose på trastuzumab 6 mg/kg og pertuzumab (hvis aktuelt) 420 mg (fiksert dose). Ved subcutan trastuzumab-behandling gis 600 mg som fiksert dose. Til sammen 17 kurer (cirka 1 års behandlingstid). Behandling med trastuzumab eller pertuzumab krever ikke blodprøver bortsett fra før oppstart.

MUGA-scan/Ekkocardiografi gjøres hver 12 uke. Justering i behandlingsopplegget som følge av denne undersøkelsen skjer i henhold til følgende algoritme:

Algoritme for kontroll av LVEF under anti-HER2 behandling og kontinuering/diskontinuering av behandlingen



Algoritme: 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.

Pasienter som er kandidater for neoadjuvant behandling bør, dersom tilgjengelig, tilbys inklusjon i kliniske studier, – da denne behandlingssituasjonen er velegnet for å kunne avdekke effekter av nye behandlingsprinsipper med kurativt potensiale.

7.6.1 Bakgrunn 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. Samtidig er det for pasienter med HR positiv HER2 negativ brystkreft ikke sett høyere responsrater med neoadjuvant kjemoterapi enn med neoadjuvant endokrin terapi (389). Endokrin neoadjuvant behandling er således aktuelt for utvalgte pasienter basert på kartlegging av tumorbiologiske egenskaper.

Status for neoadjuvant kjemoterapi ved stadium III – oppsummering

Ved neoadjuvant kjemoterapi kan man oppnå å minske tumorstørrelsen slik at tumor blir operabel eller at en kan deeskalere kirurgisk behandling.

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.

En fordel med primær kjemoterapi (eller endokrin behandling) iverksatt før kirurgi, er at behandlingseffekten kan evalueres og behandlingen kan endres dersom den viser manglende effekt.

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) (390).

7.6.2 Dose dense kjemoterapi vs. «konvensjonell» dosering

EBCTCG har publisert en metaanalyse som viser at adjuvant, dose dense kjemoterapi (q2w) bedrer overlevelsen med 2–3 % i forhold til konvensjonell dosering (q3w) for pasienter med høyere risikoprofil (391). Videre viser studien at sekvensiell behandling med antracyclin etterfulgt av taxan, gir bedre overlevelse enn konkomitant behandling med antracyklin og taxan, for samme pasientgruppe. Sistnevnte er samsvarende med det adjuvante behandlings-opplegg i Norge gjennom flere år, hvor det har vært indikasjon for å benytte taxan. Meta-analysen inkluderer ikke sammenlignende studier av dose dense behandling mot 4 EC90 q3w etterfulgt av 12 paclitaxel ukentlig (se under).

Studiene med paclitaxel som inngår i metaanalysen har benyttet paclitaxel 175 mg/m^2 q2w eller q3w, og ikke ukentlig slik praksis er både nasjonalt og internasjonalt i dag. Det er vist at adjuvant paclitaxel ukentlig er mer effektivt enn paclitaxel q3w og gir samme overlevelse som docetaxel q3w (392). Hvor vidt ukentlig paclitaxel, slik den brukes adjuvant i dag, er like bra som docetaxel q2w, vet vi ikke. Hvorvidt effekt av dose dense behandling er avhengig av både q2w EC og docetaxel q2w, eller om taxanbehandlingen kan byttes ut med 12 ukentlige paklitaxelkurer med samme gevinst, har vi således ikke sikre data på.

NBCGs gjeldende anbefaling om sekvensiell behandling med antracyklin (EC90) etterfulgt av taxan (docetaxel 3qw eller paklitaxel ukentlig) tar høyde for de viktigste resultatene i meta-analysen. Men for lokalavanserte høyrisikopasienter med spesielt rask sykdomsutvikling kan det på individuelt grunnlag vurderes å kombinere både dose dense og sekvensiell behandling i form av 4 EC90 q2w etterfulgt av 4 docetaxel 75 mg/m^2 q2w eller 12 paklitaxel ukentlig (kfr. under).

Total behandlingstid reduseres når man gir behandlingen dose dense, fra 24 til ned mot 16 uker. Det er samtidig mer utfordrende å gi dose dense behandling enn q3w m.t.p. toxicitet, og det er derfor viktig med årvåkenhet med tanke på neutropene infeksjoner og å bruke G-CSF profylakse (ikke under paclitaxel ukentlig).

Dose dense behandling som anført over er også inkludert som behandlingsopsjoner i St. Gallen consensus guidelines og i ASCO guidelines (372;375).

7.6.3 Bakgrunn for vurdering av eventuell bruk av platinum i neoadjuvant behandling av pasienter med kimcelle BRCA mutasjon og trippel negativ brystkreft

Det er så langt ikke påvist bedret overlevelse ved å gi platinum ut over antracyklin i kombinasjon med cyklofosfamid + taxan ved BRCA mutert eller trippel negativ brystkreft (393;394). Men flere kliniske studier har vist høy patologisk komplett responsrate (pCR) ved BRCA mutert og/eller trippel negativ brystkreft behandlet med neoadjuvant platinum cellegift (394-398). Videre har en nylig metaanalyse av publiserte studier inkludert de randomiserte studiene med balanserte behandlingsarmer utenom platinum, vist høyere andel pCR ved å legge til carboplatin (393). Effekten har vært tydeligst i studier av trippel negativ brystkreft, mens det ikke er sikre resultater for effekt hos kimcelle BRCA muterte når behandlingsarmene har inkludert antracyklin i kombinasjon med cyklofosfamid. Dette kan skyldes at BRCA muterte har høyere pCR også i behandlingsarm uten platinum, samsvarende med mer kjemosensitiv tumor (396;398). Selv om pasienter med BRCA1/2 mutert brystkreft kan ha spesiell sensitivitet for platinum cellegift (pga. mangelfull evne til DNA reparasjon forårsaket av defekt homolog rekombinasjon), vil allerede tilstedeværelsen av alkylerende kjemoterapi i standardbehandlingen kunne påvirke størrelsen av effekten. Det er et klart behov for ytterligere avklarende studier av hvilke undergrupper som kan dra nytte av platinum cellegift som del av neoadjuvant behandling. Kombinasjonen av carboplatin og paklitaxel, i sekvens med etterfølgende EC90, kan vurderes som alternativ til EC90 etterfulgt av taxan for trippel negative både med og uten BRCA mutasjon (på individuelt grunnlag). Man skal likevel merke seg at pasienter med trippel negativ brystkreft er aktuelle for postoperativ adjuvant behandling med capecitabine dersom det er utilfredsstillende respons på neoadjuvant EC90 etterfulgt av taxan, da denne behandling har vist effekt på overlevelse (konferer pkt. 7.6.8). Det finnes foreløpig ikke data på betydningen av capecitabine etter neoadjuvant behandling som har inkludert carboplatin/ taxan i sekvens med antracyklin/cyklofosfamid, noe som betyr at det er vanskelig å gi en klar anbefaling om bruk av capecitabine i disse tilfeller. Slik bruk må i så fall skje etter individuell vurdering. Ved inklusjon av platinum i den neoadjuvante behandling anbefales, i tråd med de viktigste publiserte studier, at carboplatin i utgangspunktet gis i kombinasjon med paklitaxel som første del av behandlingen, etterfulgt av EC90 (dvs at man snur rekkefølgen i forhold til det man vanligvis gjør). Videre vil pasientens almentilstand og beinmargsfunksjon være bedre ved start av behandling enn senere, noe som er en fordel når taxan/carboplatin skal gis.

Taxan/carboplatin kan gis som ukentlig paklitaxel i kombinasjon med carboplatin AUC5-6 3qw, men andre behandlingsregimer er også rapportert (393).

7.6.4 Optimalisert neoadjuvant HER2-rettet behandling

Ved å legge pertuzumab til neoadjuvant trastuzumab og taxan, fikk man en 60 % økning i pCR i NeoSphere studien. 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 (399). Resultater ved bruk av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab i adjuvant situasjon viser klar bedring i invasiv sykdomsfri overlevelse (Aphinitystudien) for pasienter som var lymfeknute positive (370). Resultatene

underbygger betydningen av bruk av pertuzumab spesielt hos høyrisikopasienter som vanligvis er kandidater for neoadjuvant behandling (betydelig effekt på pCR).

7.6.5 Neoadjuvant endokrin behandling

Pasienter med tumorbiologi som taler for primær nytte av endokrin behandling bør vurderes for neoadjuvant endokrin terapi. Dette gjelder Luminal A-lignende lokalavanserte svulster. Ved manglende tumorskrumpning under slik behandling eller manglende fall i Ki67 (dersom denne undersøkelsen gjentas), skal man skifte til kjemoterapi. Klinisk evaluering anbefales hver 3.-4. uke av onkolog med erfaring i slik behandling, idet man må monitorere slike pasienter nøye og skifte behandling raskt ved vedvarende stabil sykdom (>2 mndr) eller progresjon. Det anbefales at man gjennomfører PAM50 analyse og/eller Ki67 på sylinderbiopsi tatt før behandlingsstart. Uten PAM50 kan Luminal A svulster best kjennetegnes ved lav Ki67, grad 1–2 differensiering og høy ER ekspresjon. Behandlingsvarighet av neoadjuvant endokrin behandling ved respons bør styres av effekten underveis, hvor fortsatt tilbakegang tilsier fortsatt endokrin behandling før operasjon. Behandlingsvarighet anbefales å være minimum 6 måneder (ved effekt), men bør fortsette opp til 8–12 måneder under nøye overvåking ved fortsatt tilbakegang av tumor etter 6 måneder. Dersom tumor ikke fortsetter å minske i størrelse bør pasienten enten opereres eller skiftes til annen behandling dersom resttumor er inoperabel / for stor for operasjon. Etter gjennomført operasjon vurderes respons på den endokrine behandling endelig. Dersom det vurderes å være ikke tilfredsstillende effekt av den neoadjuvante behandling og det ikke er tumorbiologiske karakteristika, medisinske grunner eller andre pasientrelaterte faktorer som eventuelt skulle tale mot kjemoterapi, bør det gis adjuvant kjemoterapi.

7.6.6 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 som planlegges for neoadjuvant behandling bør primært vurderes for inklusjon i tilgjengelige prospektive studier.

Behandling utenfor studier

Det henvises til behandlingsveiledning i tabell under pkt. 7.6.7 for oversikt.

Mange med lokalavansert brystkreft er i høyrisikogruppen og bør tilbys optimal kjemoterapi i form av EC90 x 4 i sekvens med taxan (+ HER2 rettet behandling dersom HER2 positiv brystkreft) 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).

Alternative kjemoterapi behandlingsopsjoner på individuelt grunnlag:

Det er åpnet for at høyrisikopasienter med spesielt rask sykdomsutvikling (oftest trippel negative) kan vurderes som kandidater til å motta både dose dense og sekvensiell behandling.

Pasienter med trippel negativ brystkreft kan vurderes for paklitaxel/carboplatin etterfulgt av EC90 x 4 (men kfr pkt. 7.6.3).

Ved karakteristika som taler for mindre nytte av kjemoterapi (inkludert sterkt ER positivitet og lav proliferasjonsgrad og Grad <3) kan det være aktuelt å vurdere mindre intens kjemoterapi, eventuelt kun endokrin behandling (400). Endokrin neoadjuvant behandling anbefales til pasienter med tumorbiologi som taler for primært nytte av slik type behandling (i tråd med beskrivelsen tidligere i kapitlet).

HER2 positive pasienter skal behandles med taxan i kombinasjon med HER2-rettet behandling. Pasienter med lokalavansert brystkreft bør tilbys (neo)adjuvant behandling som inkluderer pertuzumab. Det anbefales å benytte kombinasjonen av taxan, trastuzumab og pertuzumab som del av den neoadjuvant behandling, som også er i tråd med med internasjonale anbefalinger. Grunnlaget er optimal skrumpning av store svulster før kirurgisk behandling og der det en klar sammenheng mellom pCR og bedre overlevelse (401;402) (Evidensnivå A). Etter kirurgi behandles pasientene ved tilfredsstillende respons (se senere) videre med adjuvant pertuzumab/trastuzumab postoperativt til totalt 12 mnd behandling (**Evidensnivå A**). Det foreligger ikke data som kan gi informasjon om varigheten av pertuzumab/trastuzumab kan forkortes til <12 mnd dersom der er pCR ved operasjon (372). Pertuzumab/trastuzumab-behandlingen gis derfor i 12 mnd uavhengig av om operasjonen viste pCR eller ikke. For pasienter med hormonreseptor positiv og HER2 positiv sykdom kombineres pertuzumab/trastuzumab med endokrin terapi etter avsluttet kjemoterapi, inntil gjennomført 12 mnd anti-HER2 rettet behandling, deretter kun endokrin terapi videre.

Responsevaluering skal gjøres regelmessig under behandlingen.

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

Veiledende behandlingsalgoritme (se nedenfor).

7.6.7 Oversikt over veiledende neoadjuvant behandlingsopplegg for pasienter utenfor klinisk studie 28.01.2020

Hoved-gruppe	Subgruppe	Behandlingsopplegg ved tilfredsstillende respons	Evaluering – oppfølging	Ved utilfredsstillende respons
ER+ HER2-	Sterkt ER+ og lav proliferasjon/ Luminal A subtype	Endokrin behandling i form av AI (+ goserelin til premenopausale) til maksimal respons er oppnådd (6.-12. mnd)	Klinisk responsevaluering hver 3.-6. uke, billed-diagnostisk evaluering underveis ved behov. Dersom pasienten er kandidat for BCT gjennom-føres MR mot slutten av behandlingstiden	Progresjon eller sikkert manglende respons på et hvilket som helst tidspunkt underveis i behandlingen bør medføre seponering og skifte til kjemoterapi eller vurdering for operasjon
	Alle andre	EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers taxan *Mindre intens kjemoterapi kan vurderes på individuelt grunnlag ved for eksempel klassiske lobulære carcinomer eller andre med mer usikker nytte av kjemoterapi*	Klinisk responsevaluering hver 3. uke, billeddiagnostisk evaluering underveis ved behov. Dersom pasienten er kandidat for BCT gjennom-føres MR mot slutten av behandlingstiden	Progresjon eller sikkert manglende respons på et hvilket som helst tidspunkt underveis i behandlingen bør medføre seponering og skifte til annen behandling eller vurdering for operasjon
HER2+	Alle	EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers taxan i kombinasjon med trastuzumab og pertuzumab hver 3. uke	Klinisk responsevaluering hver 3. uke, billeddiagnostisk evaluering underveis ved behov. Dersom pasienten er kandidat for BCT gjennom-føres MR mot slutten av behandlingstiden	Progresjon eller sikkert manglende respons på et hvilket som helst tidspunkt underveis i behandlingen bør medføre seponering og skifte til annen behandling eller vurdering for operasjon
Trippel negativ	BRCA ukjent, normal eller mutert	EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers taxan behandling Alternative behandlings-opsjoner (etter individuell vurdering): • taxan + carboplatin i 12 uker etterfulgt av EC90 x 4 • dose dense behandling i form av EC90 x 4 (q2w) etterfulgt av docetaxel x 4 (q2w) eller paklitaxel x 12 (1qw)	Klinisk responsevaluering hver 3. uke, billeddiagnostisk evaluering underveis ved behov. Dersom pasienten er kandidat for BCT gjennom-føres MR mot slutten av behandlingstiden	Progresjon eller sikkert manglende respons på et hvilket som helst tidspunkt underveis i behandlingen bør medføre seponering og skifte til annen behandling eller vurdering for operasjon

7.6.8 Adjuvant behandling for pasienter med rest-tumor etter neoadjuvant kjemoterapi

For HER2 positiv og trippel negativ brystkreft vet vi at der er en sterk assosiasjon mellom patologisk komplett respons (pCR) og overlevelse (401). Pasienter som ved operasjon etter neoadjuvant behandling ikke har fått pCR i bryst/aksille har klart dårligere prognose og økt risiko for tilbakefall av brystkreftsykdommen. I slike situasjoner kan det være aktuelt å gi ekstra behandling postoperativt (adjuvant situasjon).

Trippel negativ brystkreft

CREATE-X studien (n=910) undersøkte overlevelsesgevinsten av adjuvant capecitabine for pasienter med HER2 negativ brystkreft der neoadjuvant behandling (som inkluderte både antracyklin/cyklofosfamid og taxan hos de aller fleste) ikke gav pCR (403). Studien ble avbrutt tidlig da man ved interimsanalyse fant forbedret overlevelse hos dem som fikk adjuvant capecitabine.

Sykdomsfri overlevelse (DFS) var 74.1 vs. 67.6 % i favør adjuvant capecitabine,etter 5 år (HR 0.70, p=0.01), mens totaloverlevelsen (OS) var 89.2 vs. 83.6 % (HR 0.59, P=0.01). For subgruppen med trippel negativ brystkreft var DFS 69.8 vs. 56.1 % i favør adjuvant capecitabine etter 5 år (HR 0.58), mens totaloverlevelsen var 78.8 vs. 70.3 % (HR 0.52, P=0.01). Etter inklusjon av de første 157 pasientene ble studien endret fra 6 til 8 sykluser med capecitabine 1250 mg/m^2 x2 daglig i 14 av 21 dager per syklus. Med 8 sykluser og denne dosen var det kun 38 % som klarte å fullføre behandlingen uten dosereduksjon og 25 % måtte avbryte behandlingen pga. toxisitet. Vanligste bivirkning var hånd-fotsyndrom (73 %), med 11 % grad 3 bivirkning.

Det har vært uklarthet knyttet til effekten av å legge til capecitabine i adjuvant behandling (352;404-407). I en tidligere publisert meta-analyse av studier av adjuvant capecitabine fant man ingen effekt av behandlingen ved brystkreft generelt, men kun hos dem med trippel negativ brystkreft (408). Ved SABCS 2019 ble det presentert en ny metaanalyse og en adjuvant studie som viste at å legge til capecitabine (uten at den erstattet annen kjemoterapi) som begge viste overlevelseseffekt av å benytte capecitabine (409;410).

Adjuvant capecitabine ved non-pCR etter neoadjuvant behandling for trippel negativ brystkreft anbefales i St. Gallen consensus guidelines og i ASCO guidelines (217;372).

Anbefaling: Pasienter med trippel negativ brystkreft og betydelig gjenværende tumor ved operasjon bør vurderes for adjuvant capecitabine. Dette betyr pasienter som ved operasjon har ypN+ eller ≥ypT1c (>1 cm residual tumor). Anbefalt dosering av capecitabine er 8 sykluser, med 1000 mg/m^2 x 2 i 14 av 21 dager. Dosen er lavere enn startdosen i CREATE-X, men de fleste i den studien måtte dosereduseres, og vår anbefalte dose er erfaringsmessig den høyeste akseptable dose i metastatisk setting. Tidspunkt for oppstart av capecitabine vil vanligvis være etter avsluttet strålebehandling.

HER2-positiv brystkreft

På samme måte som CREATE-X studien studerte man effekten av adjuvant trastuzumab-emtansine (Kadcyla) i KATHERINE studien (411).

I KATHERINE-studien (n=1486) ble pasienter som hadde gjenværende cancer i bryst/armhule etter neoadjuvant behandling for HER2 positiv brystkreft randomisert til 14 sykluser med trastuzumab-emtansine eller trastuzumab. Neoadjuvant mottok pasientene taxan +/– anthracyklin (75 % fikk begge deler) og trastuzumab, dessuten hadde 18 % fått pertuzumab neoadjuvant.

Etter 3 år var 88.3 vs. 77 % av pasientene recidivfri, i favør av trastuzumab-emtansine (HR 0.50, p<0.001), mens totaloverlevelsen foreløpig ikke er forskjellig. Alle subgrupper hadde gevinst av trastuzumab-emtansine, men syntes å være mindre ved lite gjenværende cancer i brystet ved operasjon (ypT1mic, ypT1a-b).

Anbefaling: Adjuvant trastuzumab-emtansine 14 sykluser bør benyttes til pasienter med residual tumor (veiledende utgangspunkt: ypN+ eller ≥ypT1c) etter neoadjuvant behandling

for HER2 positiv brystkreft. T-DM1 bør startes opp så snart som mulig etter at histopatologi foreligger og vanligvis gis behandlingen samtidig med strålebehandling (dersom indikasjon for dette). Konkomitant behandling kan medføre noe økt risiko for strålereaksjoner. Dersom pasientene er hormonreseptor positive kan endokrin behandling startes opp samtidig med T-DM (i tråd med hva som ble gjennomført i KATHERINE studien).

Adjuvant trastuzumab-emtansine ved non-pCR etter neoadjuvant behandling for HER2 positiv anbefales også i St. Gallen consensus guidelines 2019 (217) og i ASCO guidelines (372).

7.6.9 Pasienter med T2 svulster eller cT1cN1 stadium

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. I tillegg har St. Gallen konsensus også anbefalt bruk av neoadjuvant behandling både av T2-svulster og ved cT1cN1 stadium spesielt ved HER2 positiv eller trippel negativ status (375). I tråd med dette bør det vurderes 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/cT1cN1 stadium 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 aksilledisseksjoner. 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/cT1cN1 stadium 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.

Anbefalinger

Den neoadjuvante og adjuvante behandling som anbefales er samsvarende med det som er beskrevet i avsnittet om lokalavansert brystkreft og i avsnittet om adjuvant behandling, ut i fra tumorutbredelse, stadium, og eventuelt vurdering av resttumor etter den neoadjuvante behandling.

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 (412). 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 (413-415).

Tabellen viser forekomst av kjemoterapi-assosiert amenoré ved vanlige behandlingsregimer (416). 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 (417). Overbehandling kan forekomme, siden erfaringsvis få pasienter benytter nedfrosset biologisk materiale for å gjenetablere fertilitet (418;419).

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

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

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, bruk av GnRH agonist analog foretrekkes (for eksempel bolus injeksjon med Gonapeptyl 100 μg). Hormonstimulering med samtidig antiøstrogen antas å være trygg og gir ikke økt risiko for tilbakefall (420).

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 (421). Behandlingen kan utføres ved Reproduksjonsmedisinsk seksjon, OUS.

Nomogram for estimering av sannsynlighet for fødsel er tilgjengelig [lenke].

Behandlingen kan utføres ved offentlige fertilitetsklinikker.

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. OUS har beredskap gjennom hele året.

Nedfrysing av ovarialvev. Prosedyren innebærer unilateral ooforektomi og langtidslagring av eggstokkvev. Prosedyren er utprøvende. Det er født flere friske barn i Norge etter tilbakesetting av nedfrosset og opptint eggstokkvev (422), 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 (423), 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 København, har 10 av 32 kvinner født barn etter autotransplantasjon av eggstokkvev (424). Per april 2020 har 7 av 20 kvinner (35 %) blitt gravide etter autotransplantasjon av eggstokkvev ved OUS.

Kjemoproteksjon med GnRH agonist. Kontinuerlig behandling med GnRH agonist analoger supprimerer eggstokkens funksjon og kan forebygge tap av ovarialreserve. Det er publisert flere studier hvor pasientene er randomisert til kjemoterapi med og uten GnRH. Få av studiene har graviditet som endepunkt, de fleste bruker «andel kvinner med amenore». 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 (425-427).

Enkelte metaanalyser har rapportert lavere andel pasienter med amenore med tillegg av GnRH (428). Andre metaanalyser har ikke kunnet påvise de samme signifikante forskjeller med tillegg av GnRH (429;430). Det er noe motstridende evidens på å anbefale GnRH agonist alene som fertilitetsbevarende behandling. Behandling med GnRH agonist skal derfor ikke erstatte de etablerte metodene som nedfrysing av embryo og egg. GnRH kan tilbys pasienter i håp om å redusere sannsynligheten for kjemoindusert ovariesvikt.

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.

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 nedfrysing av eggstokkvev.

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]

Fertilitetsbevarende behandling (2020) Pasientinformasjon ved unkreft.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: (33;431-442).

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 (443). 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 (444;445).

Tamoxifen er gullstandard ved systemisk adjuvant endokrin behandling (446;447). Varigheten bør være 5 år (447), 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 (448). 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 østradiolsuppresjon 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) (448). 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 (449;450). 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 (450;451). 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 de første 5 år, da de oppfattes å ha mer kompliserte problemstillinger:

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

Oppfølgningen av alle pasienter med brystkreft vil kunne planlegges ut fra hva som er beskrevet i de følgende avsnitt.

11.4 Kontrollhyppighet og innhold

Som et minimum anbefaler vi en årlig legeundersøkelse og mammografi, 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 mammografiundersøkelse. Kontroll av thyreoideafunksjon anbefales hos pasienter som har gjennomført lokoregional strålebehandling (se nedenfor).

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

a) første året (bivirkninger)
b) etter cirka 2 år (spørsmål om endring av 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 ved 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 ved sykehus sammen med klinisk undersøkelse/konsultasjon ved fastlege. Hvis intet behov for kontakt med behandlende sykehus, kun oppfølgning ved 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 pkt. 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. Men kvinner som er i målgruppen for Mammografiprogrammet (50-69 år) kan møte på screeninginvitasjoner annet hvert år og bli henvist til klinisk mammografi årene i mellom.

B. Etter modifisert radikaloperasjon: – Årlige kontroller (ved behandlende sykehus) i 10 år.
   Men kvinner som er i målgruppen for Mammografiprogrammet (50-69 år) kan møte på screeninginvitasjoner annet hvert år og bli henvist til klinisk mammografi årene i mellom.

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 (452). 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 (452). 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 (451;453).

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 (454-457). Hypothyreose er den vanligste thyreoidea dysfunksjonen hos disse pasientene, og rammer 20–30 % av dem som har fått slik behandling (457). Også kvinner som er behandlet for brystkreft, har høyere risiko for hypothyreose sammenliknet med den generelle befolkning (458-460). Strålebehandling mot supra- og infraclavikulære lymfeknuter kan være en medvirkende årsak til dette (458-460). 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 (101).

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:

- Brystveggresidiv 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 % etter x år. 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 % (101). 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 brystveggresidiver, 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 lymfeknuteområder 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 (461-473).

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

Ved bruk av *stråleterapi*, reduseres sjansen 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, se også kapittel 6.9.6. Vanligvis tolereres slik behandling godt, men kan gi økt risiko for seneffekter (254-256). Kun små studier er publisert ved bruk av *kirurgi* alene (474-477). 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 (478-481). 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) (462). 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 (482-484).

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 (472). 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 % (101;485), 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, men brystbevarende kirurgi med etterfølgende strålebehandling kan i noen tilfeller være et alternativ, se også kapittel 6.9.6. Det er rapportert 5 års metastasefri overlevelse på cirka 67 % og totaloverlevelse på 77 % (485). 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.

Brystveggresidiv 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 mot samme område. Det bør gis 2,67 Gy x 15 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.
  Dersom det vurderes rebestråling av tidligere bestrålt område, se pkt. 6.9.6 for grunnlag og vurderinger.

- 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 (483).

    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 tumorredu-

serende 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 (eller ekvivalent behandlingsopplegg) 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 (eller ekvivalent behandlingsopplegg) 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

- Vanligvis 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 aksilledisseksjon.
- 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.

- I individuelle tilfeller hvor pasienten ikke vil gjennomføre mastektomi og hvor brystbevarende kirurgi er teknisk mulig, vil vurdering av rebestråling av tidligere bestrålt område være aktuelt. Se avsnitt 6.9.6 for eventuelt grunnlag og vurderinger av slik behandling.

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 detaljert billeddiagnostisk vanligvis i form av MR og/eller CT undersøkelser.

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 (lang tid siden primærbehandling, lang forventet levetid) 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 (486). 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. Aromatasehemmere (non-steroidale eller steroidale) ble et førstevalg hos postmenopausale kvinner enten de har brukt tamoxifen adjuvant eller ikke (487). Av nyere medikamenter har anti-østrogenet fulvestrant vist effekter ved metastatisk brystkreft, også etter bruk av aromatasehemmer (488). I tillegg viser flere studier at fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer (489;490). Megestrol acetat ble benyttet regelmessig etter progresjon på tamoxifen før aromatasehemmerne ble introdusert (491). 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 (492). I tillegg finnes det studier som viser effekter av østrogenterapi (493;494).

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 (495;496). 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 (497). 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). Det er også rapportert økt progresjonsfri overlevelse med everolimus i kombinasjon med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant alene (498). 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 eller fulvestrant kan være et alternativ, dersom eksemestan tidligere er benyttet.

Det foreligger nå resultater fra mange studier som har testet CDK4/6 hemmere (palbociclib, ribociclib og abemaciclib) i kombinasjon med endokrin behandling (se følgende referanser: (499-514)). Oppsummert viser studiene betydelig bedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) ved kombinasjon av CDK4/6 hemmer og aromatasehemmer eller fulvestrant i 1. linje metastatisk situasjon (cirka 10 mnd bedring i progresjonsfri overlevelse). Etter progresjon på aromatasehemmer har CDK4/6 hemmerne i kombinasjon med fulvestrant også vist tydelig effekt på progresjonsfri overlevelse (5–8 mnd bedring) (515). I både 1. og 2. linje er det i flere studier også rapportert bedring i totaloverlevelse (cirka 10 mnd). Preparater skrives ut på H-resept. Ut i fra responsrater og overlevelse er der ingen sikre forskjeller mellom abemaciclib, ribociclib og palbociclib (499-514). Der er likevel klare forskjeller mellom abemaciclib på ene siden og ribociclib/palbociclib på andre siden når det gjelder bivirkninger. Mens ribociclib/palbociclib gir en høyere forekomst av nøytropeni/beinmargsdepresjon, gir abemaciclib en høyere forekomst av diaré. Mens pasientene generelt merker svært lite til

beinmargsdepresjonen, kan det være mer utfordrende å gjennomføre behandling med abemaciclib pga. diaréproblematikken.

Bruk av CDK4/6 hemmer er aktuelt i kombinasjon med aromatasehemmer (eller eventuelt fulvestrant) i 1. linje eller i kombinasjon med fulvestrant i 2. linje (etter progresjon på aromatasehemmer alene), på linje med de øvrige behandlingsvalg. Som oftest anbefales at CDK4/6 hemmer introduseres i 1. linje, heller enn å vente til 2. linje. Dette støttes også av MONALEESA-3-studien som viste en større gevinst i totaloverlevelse for dem som fikk behandling med ribociclib i 1. linje enn dem som fikk det i 2. linje. Men det er foreligger ingen sekvensielle studier som kan klargjøre dette nærmere. På generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av ribociclib/palbociclib å være bedre enn abemaciclib, derfor anbefales vanligvis palbociclib/ ribociclib fremfor abemaciclib. Dersom pasienten har problemer knyttet til beinmargsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov eller lignende kan abemaciclib være å foretrekke. 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.

Det er også publisert resultater fra 2 studier der man har sammenlignet cellegift og kombinert endokrin terapi + CDK4/6 hemmer hos pasienter med hormonreseptor positiv, HER2 negativ brystkreft. I Young-PEARL studien fikk premenopausale kvinner med metastatisk brystkreft palbociclib + exemestane (sammen med LHRH analog) her fant man bedre progresjonsfri overlevelse og mindre bivirkninger enn med capecitabine (516). En sammenligning av ribocliclib kombinert med letrozol mot kjemoterapi hos postmenopausale kvinner hos luminal-B pasienter i stadium I-IIIA (CORALLEEN-studien) ble også nylig publisert av Prat et al. (517).

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 (518). Det henvises til felleskatalogtekst vedrørende EKG monitorering og overvåking av leverprøver i starten av behandlingen med ribociclib.

Den prospektive, randomisert kliniske studien S0226 inkluderte postmenopausale kvinner med HR+, HER2- metastatisk brystkreft (MBC) til **førstelinjes behandling med anastrozole +/– fulvestrant 250 mg månedlig**. Studien viste forlenget progresjonsfri overlevelse for pasienter som mottok kombinasjonen av anastrozol og fulvestrant som ikke hadde benyttet endokrin behandling i adjuvant situasjon (519). Resultatene fra denne studien endrer ikke på NBCG sine retningslinjer som anbefaler aromatasehemmer (AI) + CDK4/6 hemmer i første linje (evt andre linje) ved HR+, HER2- MBC. Kombinasjonen av AI + CDK4/6 hemmer gir PFS på 25 mndr. med bruk av ribociclib og palbociclib i hhv. MONALEESA-2 og PALOMA-2 studiene (500;501). Dessuten var dosen av fulvestrant på 250 mg månedlig i S0226 for lav i.f.t. dagens anbefalinger (500 mg) – det kan derfor være at tilleggseffekten av AI sammen med fulvestrant er lavere når fulvestrant gis i adekvat dose på 500 mg månedlig. Man har heller ikke i S0226 studien sammenlignet fulvestrant + anastrozole kombinasjon mot sekvensiell fulvestrant etterfulgt av anastrozole.

Kombinasjonen av AI + fulvestrant kan vurderes der CDK4/6 hemmer ikke er aktuelt og spesielt hos pasienter som er behandlingsnaive m.t.p. endokrin terapi.

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)
- Aromatasehemmere (anatrozole, exemestane, letrozole)
- CDK4/6 hemmer i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant
- Everolimus i kombinasjon med exemestane (kan også kombineres med tamoxifen eller fulvestrant)
- Gestagener (megestrol acetat)
- Østrogener (omtales ikke i den nedenstående anbefaling, da det gjelder enkeltpasienter og krever spesialkompetanse)

13.3.1 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) (520;521). 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.

Alpelisib for PIK3CA muterte HR+HER2-.

SOLAR-1 studien som ble publisert i 2019 viste overlevelsesgevinst (PFS) for alpelisib + fulvestrant vs. fulvestrant alene hos HR+/HER2- pasienter med metastaser med PIK3CA mutasjon i tumor etter progresjon på én linje endokrin terapi (hovedsaklig aromatasehemmer alene) (74). På ESMO2020 ble der presentert oppdaterte data for totaloverlevelse (522). Det var ingen signifikant bedre totaloverlevelse med tillegg av alpelisib (prespesifisert effektgrense satt til p≤0.0161), men numerisk var OS klart forbedret med 39 vs. 31 mnd for pasienter med PIK3CA mutert sykdom. Samtidig viser BYLIEVE studien en responsrate på 20% og clinical benefit rate (respons eller stabil sykdom) på 42% med alpelisib + «endokrin terapi B» etter

progresjon på CDK4/6 hemmer og «endokrin terapi A», og der 50% var uten sykdomsprogresjon etter 6 mnd behandling med alpelisib + endokrin terapi (523). NBCG mener at Alpelisib kan være en god behandling etter progresjon på CDK4/6 hemmer (ikke før), dersom tumor er PIK3CA mutert. Alpelisib er til vurdering i Nye metoder. Alpelisib er til vurdering i Nye Metoder

13.3.2 Anbefalt endokrin behandling av postmenopausale pasienter med metastaser

Ved premenopausal status anbefales LHRH agonist og videre behandling som for postmeno-pausale.

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
Behandlings-linje 1	Aromatasehemmer (AI) + CDK4/6 hemmer	Dersom AI ikke ble benyttet i adjuvant eller metastaser ble påvist >12 mnd etter avsluttet behandling	Dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi, eller eldre pasienter med behov for enkelt behandlingsopplegg, kan CDK4/6 hemmer avventes og heller benyttes i 2. linje
	Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer	Dersom AI ble benyttet i adjuvant situasjon med påvisning av metastaser under eller innen 12 mnd etter avsluttet adjuvant behandling, eller behandlingsnaive pasienter	
	Aromatasehemmer	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.	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)	Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen	
	Aromatasehemmer + Fulvestrant (250 mg)	Dersom det vurderes at CDK4/6 hemmer ikke er aktuell behandling i noen av behandlingslinjene og pasienten ikke har mottatt endokrin behandling tidligere	Oftest vil sekvensiell behandling (endokrin monoterapi) foretrekkes foran konkomitant behandling
Behandlings-linje 2+3	Eksemestan + everolimus	Dersom CDK4/6 hemmer ble benyttet i 1. linje	Det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen og fulvestrant
	Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer	Dersom CDK4/6 hemmer ikke ble benyttet i 1. linje	
	Aromatasehemmer	Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroidal AI, eller motsatt.	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) (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	

Behandlings-linje 4 og senere	Ett av de behandlings-valg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østradiol		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi

 # effektene av palbociclib, ribociclib og abemaciclib er sammenlignbare og oppfattes å være en klasseeffekt.
Valg av medikament kan vurderes ut i fra bivirkningsprofil på individuelt grunnlag. På generelt grunnlag anbefales at pasienter starter med ribociclib/palbociclib fremfor abemaciclib, da bivirkninger i form av diare ved abemaciclib er mer utfordrende enn neutropenien ved ribociclib/palbociclib. Dersom pasienten har problemer knyttet til bein-margsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov e.l. kan abemaciclib være å foretrekke.

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 over-levelsen 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 guide-lines 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 (524).

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 (525;526). Om det har noen betydning hvilken rekkefølge disse anvendes i, er usikkert. Det kan være forskjeller med hensyn til responsrate og tid til prog-resjon (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 mono-terapi 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 (87).

Cardiotoksisitet og antracyklinbehandling

Ryberg og medarbeidere har kartlagt cardiotoksisitet, i forbindelse med bruk av epirubicin ved metastaser (527). Studien omfatter pasienter behandlet i Danmark mellom 1983 og 2003, og vil ikke direkte kunne avspeile dagens behandling av brystkreftpasienter, inkludert stråleterapi og hormonell behandling. Likevel påpeker den at blant annet alder, predisposisjon for hjerte-sykdom, 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

Spesielle forhold for trippel negative:
Hos pasienter med tidligere ubehandlet, metastatisk trippel negativ brystkreftsykdom og PD-L1 positiv status, viste oppdaterte resultater fra Impassion130 studien en syv måneders forlenget overlevelse på behandling med nab-paklitaxel i kombinasjon med atezolizumab (anti-PD-L1 antistoff) sammenlignet med nab-paklitaxel og placebo. PD-L1 positiv status var definert som PD-L1 ekspresjon≥1 % i immuncellene i tumor (ikke tumorcellene; målt som positiv arealfraksjon innenfor tumorkonturen), med bruk av Ventana PD-L1 (SP142) assay. Det ble ikke påvist effekt av atezolizumab hos pasienter med <1 % PD-L1 positive celler. Studien inkluderte pasienter med debut av metastatisk sykdom mer enn 12 måneder etter avsluttet adjuvant taxanbehandling (528). Impassion 131 studien benyttet vanlig paklitaxel sammen med atezolizumab, i stedet for nab-paklitaxel. I denne studien fant man ingen overlevelsesgevinst av å legge til atezolizumab (529). Årsaken til denne forskjellen er ikke avklart. *Resultatene som foreligger til nå viser at det er viktig at man benytter nab-paclitaxel som partner til atezolizumab.*

Som følge av disse resultatene kan det anbefales behandling med nab-paklitaxel (100 mg/m2 ukentlig 3 av 4 uker, 28 dagers syklus) i kombinasjon med atezolizumab (840 mg hver 2. uke) i første linje til pasienter med metastatisk trippel negativ brystkreft som tilfredsstiller alle følgende kriterier:

- tidligere ikke mottatt adjuvant kjemoterapi eller avsluttet adjuvant kjemoterapi (med eller uten taxaner) for ≥12 måneder siden. *Vi har i dag ikke data på pasienter som har mottatt capecitabine som post-neoadjuvant behandling i forhold til tidspunkt 12 mnd etter adjuvant kjemoterapi. I mangel av slike data godtas dette kriterium også for pasienter hvor det er gått <12 måneder fra avsluttet capecitabine.*
- egnet til å motta slik behandling
- påvist ≥1 % PD-L1 positive immunceller i tumor

PD-L1 analyse bør primært gjøres på biopsi av metastase. Dersom metastase ikke er tilgjengelig for biopsi eller det er tvil om grunnlaget for å gi atezolizumab kan man også benytte arkivmateriale (fra primærtumor). Ved immunfarging for PD-L1 er det viktig at benyttes riktig (og validert) antistoff og metode, dvs. Ventana PD-L1 (SP142) Assay ettersom det er vist at ulike PD-L1 antistoff har ulik deteksjonsgrad ved brystkreft, og også i ulik grad vil farge immunceller og tumorceller (presentert av Hope Rugo på ESMO2019, foreløpig ikke publisert).

Alle andre (eller for trippel negative hvor behandling med atezolizumab ikke er aktuelt):
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) (530-532)
2. Epirubicin monoterapi (20–25 mg/m^2 eller 40 mg fiksert dose ukentlig eller 80–100 mg/m^2 hver 3. uke) (533)
3. Lavdose doxorubicin (15–20 mg/m^2 eller 20 mg fiksert dose ukentlig) (534-536)
4. Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (537). Dosering: 40–50 mg/m^2 i.v. hver 28. dag.
5. Non-pegylert liposomalt doxorubicin (538-540). 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 (540-542). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (543).

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 (544).

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 (545;546).

- Paclitaxel 80 mg/m^2 ukentlig (547-549)
  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) (547). 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 (550), mens en annen studie viste bedre effekt enn paclitaxel hver 3. uke (551). Derimot har en nylig studie ikke vist bedre effekt enn ukentlig paclitaxel (trend mot inferiort), men mer toksisitet (552). 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 (553-555). 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 (556), 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) (557). 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) (558). 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 (556), 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).

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 (556), 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 (559).

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 (560-562). Utover 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 Spesielle forhold for BRCA muterte pasienter

Olaparib eller talazoparib (PARP-hemmere) for pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon og metastatisk brystkreft.

Olaparib og talazoparib har begge vært sammenlignet med kjemoterapi («physician's choice») hos pasientene som tidligere har fått antracyklin og taxanbehandling (og dessuten endokrin terapi dersom de var hormonreseptor positive HER2 negative). Studiene krevde at pasientene var enten platinum-naïve eller fremdeles platinum-sensitive når de startet med PARP hemmer.

OlympiAD studien (n=302) viste forlengelse i progresjonsfri overlevelse på cirka 3 mnd med olaparib, men ingen forskjell i totaloverlevelse etter median FU 25 mnd (563;564). Tilsvarende har EMBRACA studien vist en forlengelse i progresjonsfri overlevelse på 3 mnd for talazoparib, men ingen signifikant forskjell i totaloverlevelse (22.3 vs. 18.1 mnd) etter median FU 12 mnd (565).

Olaparib og talazoparib fikk i 2019 markedsføringstillatelse for bruk til denne pasientgruppen i metastatisk setting.

Olaparib og talazoparib har vist seg som gode alternativ til standard kjemoterapi, dersom pasientene tidligere har fått anthracyklin og taxanbehandling (og endokrin terapi dersom de er hormonreseptorpositive HER2 negative) og enten har respondert på platinum cellegift (og fremdeles oppfattes som platinum-sensitiv) eller platinum ikke kan gis pga kontraindikasjoner/intoleranse. *Talazoparib har vært til vurdering i Nye Metoder.* Beslutningsforum har ikke godkjent bruk av disse medikamentene.

Alternativene til pasienter i denne situasjonen vil være cellegiftbehandling med eribulin, capecitabine, o.a. og disse regimene gir generelt mer bivirkninger enn olaparib/talazoparib. Det er viktig å merke seg at PARP hemmerbehandling ikke er aktuelt etter progresjon på platinum kjemoterapi, pga. sannsynlig kryssresistens.

13.4.3 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 (566-568). 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 (569;570). De endelige resultatene viste en 15.7 måneders økning i median totaloverlevelse (571). 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 (572).

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 (566;568), dersom ikke adjuvant taxan ble benyttet for <12 måneder siden
  - Docetaxel 75–80 mg/m^2 + trastuzumab hver 3. uke (567), 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 (556;573;574)

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 (575). 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 (576).

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 (577).

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 (578). 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 (579). 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» (580). 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.

*Det er publisert resultater fra NALA studien der kombinasjonen av neratinib + capecitabine viste bedre PFS (2.2 mnd gevinst) og lavere sannsynlighet for intervensjon for CNS metastaser enn behandling med lapatinib + capecitabine ved HER2 positiv, metastatisk sykdom i 3. linje (581) Der var diaré som bivirkning hos 83 vs. 66% av pasientene. I denne studien hadde svært få pasienter fått pertuzumab og T-DM1 i 1. og 2. linje og kun 40% hadde fått trastuzumab tidligere, således en underbehandlet pasientpopulasjon etter dagens praksis. Vi vet heller ikke hvordan effekten av denne behandlingen ville vært, sammenlignet med trastuzumab + capecitabine. *Neratinib + capecitabine kan være er et alternativ til lapatinib + capecitabine for pasienter som ønsker et rent peroralt regime, men det er sannsynligvis mer bivirkninger enn med capecitabine + trastuzumab.*

MonarcHER studien (582) inkluderte 237 pasienter med HR+ HER2 positiv, metastatisk sykdom til 3. linjes behandling 1:1:1 med abemaciclib + fulvestrant + trastuzumab (Arm A) eller abemaciclib + trastuzumab (Arm B) eller kjemoterapi + trastuzumab (Arm C). En svakhet med studien er at man ikke hadde med fulvestrant + trastuzumab som kontrollarm. Studien viste signifikant lengre PFS 8.3 for Arm A vs. 5.7 mndr. for Arm C. Ingen forskjell Arm B vs. Arm C. Objektiv responsrate var 33% i Arm A, og 14% i Arm B og C. Dette er en liten studie som indikerer at abemaciclib/fulvestrant/trastuzumab er minimum sammenlignbart med kjemoterapi + trastuzumab. Men vi vet likevel ikke om dette er bedre enn fulvestrant + trastuzumab. Behandlingen kan være aktuell hos pasienter med HR+/HER2+ metastatisk sykdom der kjemoterapi ikke tolereres.

4. (evt 3.) linjes behandling

- Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (537). Dosering: 40–50 mg/m^2 i.v. hver 28. dag.
- Non-pegylert liposomalt doxorubicin (538-540). Dosering 60–75 mgm^2 i.v. hver 21. dag

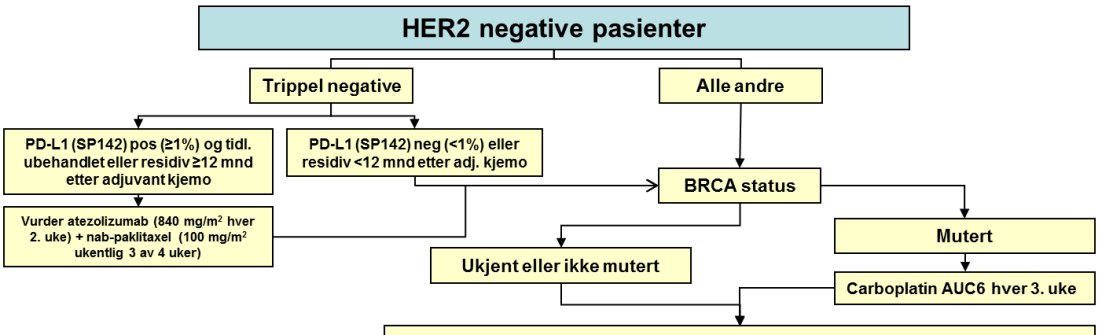
Liposomalt doxorubicin har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (541;542). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (543).

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 (572), og mer spesifikt i ASCO guidelines for behandling av HER2 positiv, metastatisk sykdom hos pasienter med hjernemetastaser (583).

13.4.4 Skjematisk oversikt over cytostatisk behandling av metastaser

NBCGs retningslinjer for **CYTOSTATISK BEHANDLING AV METASTATISK/AVANSERT BRYSTKREFT***



Generelt:

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

Antracyclinholdig kjemoterapi (hvis aktuelt)

- 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 (hvis aktuelt)

- 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 12.06.20

NBCGs retningslinjer for **CYTOSTATISK BEHANDLING AV METASTATISK/AVANSERT BRYSTKREFT***

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 % (584). Hos 26 % er skjelettet det sted hvor tilbakefall først manifesterer seg (584).

Typisk er median overlevelse for kvinner med bare spredning til skjelett 3 år (585). 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 (586).

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.

Bruk av benresopsjonshemmere hos pasienter med metastaser til skjelett medfører reduksjon i skjelett-relaterte hendelser og bruk av stråleterapi. Dette er vist gjennom behandling med intravenøs pamidronat (587;588) og zoledronat (589). Ibandronat oralt eller intravenøst er et annet alternativ (590;591). Zoledronat er vist å være noe mer effektiv enn pamidronat (592). 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 (593) 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 (594), men zoledronsyre er har betraktelig lavere kostnader, jfr. Statens legemiddelverk (595).

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 (596). 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 (597). 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 (598). 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 (584). 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 (599):

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 (600), 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 (601). 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» (602). 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 reseksjonsflater (603). En benign phyllodestumor kan være vanskelig å skille fra et fibroadenom. De er som regel større og snittflaten har et kløftet utseende. Det er viktig å skille phyllodestumor fra fibroadenomer, idet phyllodestumor har en utpreget residivtendens. Phyllodestumor oppstår 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.

[11]

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 (604;605). Bruk av bare østrogen viste derimot ikke økt risiko (548;606). Studien resulterte i at hormonforbruket i verden ble redusert til en tredjedel. Imidlertid var gjennom-snittsalder for oppstart av hormonterapi i denne studien 63 år og østrogenet var ikke det som ble brukt i Norge og Europa. En oppfølgningsstudie av WHI-studien viste at brystkreftdødelig-heten var redusert 18 år etter studiestart (607). Rundt 170.000 norske kvinner benyttet menopausal hormonterapi før 2002, mens det i 2016 bare var om lag 50.000 kvinner som benyttet det for å lette plager i forbindelse med overgangsalderen (resultater fra Folkehelse-instituttet, referert til i Eriksen et al. 2018 (608)). Nye studier viser at menopausal hormon-behandling med oppstart før 60 års alder og varighet inntil fem år, overveiende har positive helse-effekter (608). Det er også slik at hormonterapi har positive virkninger på livskvalitet med mindre hetetokter, bedre søvn og seksualfunksjon. 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. Et annet symptom på østrogenmangel kan være redusert libido.

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)) (609). Den andre av de to randomiserte studiene som foreligger (Stockholmsstudien), viste ikke økt residivrisiko (610). 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 hete-tokter 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 (611). 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 (612). 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 (613-615).

Syntetiske hormoner

Tibolone (Livial) er en syntetisk forbindelse med svak østrogen, progesteron og androgen-agonistisk virkning (616). 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 medika-mentet stimulerer apoptose i brystkreftcellelinjer (617). Tibolone gir ikke økt bryst-tetthet, og en stor studie (604) 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 (618). Studier med akupunktur har vist varierende resultat (619;620). 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 (621).

Anti-depressiva har vært prøvd ut mot østrogenmangelsymptomer ved adjuvant antihormonell behandling hos tidligere brystkreftopererte kvinner (622).

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) (623). 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 (624;625), er det nylig rapportert at paroxetin i kombinasjon med tamoxifen øker brystkreftdødelighet (626). 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 (627;628).

Clonidin er en alfa-adrenerg agonist som tidligere ble benyttet til behandling av hypertensjon. Medikamentet har opp til moderat effekt på behandling av hetetokter (40–50 % reduksjon) (618). 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 (629). 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 (630).

Clonidin (Catapressan) i dosering 25–75 mikrogram 2 ganger daglig kan benyttes, men ble avregistrert i Norge 01.11.19. Apotek kan levere ut utenlandske pakninger men forsyningen kan være begrenset. Doser som brukes for å behandle hetetokter ser ikke ut til å ha effekt på blodtrykket (631).

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 Behandlingsmuligheter ved redusert libido

Libido er avhengig av både østrogennivå og testosteronnivå. Peroral eller transdermal østrogen vil i utgangspunktet ikke anbefales etter brystkreft. Vaginal østrogen kan potensielt være aktuelt for pasienter som ikke benytter aromatasehemmere. Dersom det ikke er motforestillinger mot østrogen vil medikamentell behandling mot redusert libido vanligvis starte med å optimalisere østrogenerstatningen og deretter legge til testosteron. Det anbefales i så fall at østrogenbehandlingen gis vaginalt (eller transdermalt dersom det er besluttet å gi systemisk) for å unngå førstepassasje-effekten i lever. Når østrogen ikke skal/kan benyttes, kan det være grunnlag for å gi testosteron alene. Men selv om testosteronbehandling er effektivt for kvinner med redusert sexlyst, skjer det en perifer omdanning av testosteron til østrogen og undergrupper av brystkreft uttrykker også androgenreseptor. Dette gjør at den enkelte pasient må informeres om disse forhold, og at vi så langt ikke har tilstrekkelig data på betydningen. En mindre studie av testosteronbehandling i kombinasjon med aromatasehemmere til kvinner med gjennomgått brystkreft viste at det ikke var noen tilbakefall av brystkreft eller økning i østrogen (632).

15.1.6 Hormonspiral

Når det gjelder risiko for residiv ved inneliggende hormonspiral etter brystkreft foreligger det lite dokumentasjon. Det betyr at vi ikke kan gi evidensbaserte vurderinger av denne problemstilling. Som et utgangspunkt for valg av prevensjon etter brystkreft, anbefales ikke hormonspiral som førstevalg. Dersom pasienten har inneliggende hormonspiral fra før diagnosen brystkreft, bør grunnlaget for å videreføre denne prevensjonsmåte vurderes. Hvis den har sittet inne i flere år, oppfattes det som lite sannsynlig at dette vil medføre risiko (hormonnivået 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 (633). 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 % (634). Tyngdefølelse og ubehag i armen rapporteres ofte som en del av diagnosen lymfødem (633), men gir seg ikke nødvendigvis utslag i hevelse (635). Det viktigste symptomet på lymfødem er hevelse (634;636). Fatigue (kronisk tretthet etter kreftbehandling) er svært vanlig hos brystkreftpasienter. Både symptomer og forekomst av fatigue øker med alderen (637).

16.2 Fysioterapi til brystkreftopererte

Transcutan elektrisk nervestimulering (TENS) kan være et effektivt fysioterapiverktøy mot smerter etter brystkreftbehandling (636). 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 (636;638). 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 (636;637;639). 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 (640). Fysisk aktivitet har forebyggende effekt på tilbakefall av brystkreft (641), 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 brystkreft-behandling (636), i tillegg virker manuell lymfedrenasje smertedempende (642). 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 rensesystem og en del av immunforsvaret i kroppen. Etter operasjonen skal du derfor være oppmerksom på hevelse (lymfødem) i armen, samt sår og infeksjoner i armen på den opererte siden.

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

Sår: Forebygging av kutt og rifter i armen ved å bruke hansker f. eks i forbindelse med hagearbeid 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

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

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

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

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

skulle bli rødt og hovent. Du vil da få antibiotika for å bli kvitt bakteriene.

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* (643;644). 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, PTEN, STK11, CDH1 og PALB2* (645-649).

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 (648-650).

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 (646). Individuell risikoberegning kan utføres ved hjelp av avanserte programmer (651), 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 Radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med genetisk økt risiko for brystkreft

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.

Genetisk utredning bør være gjennomført i familien før kvinnen henvises til regelmessig radiologisk oppfølging (se pkt. 17.2). Anbefalingene for radiologisk brystdiagnostikk hos kvinner med arvelig økt risiko for brystkreft er oppsummert i tabeller under pkt. 17.3.4 og beskrives nærmere under.

17.3.1 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 (652;653). Kvinner med påvist genfeil i *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* eller *PALB2* 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 (653).

  Unntak: Mammografi skal ikke tas ved *TP53* genfeil på grunn av høyere risiko for sekundær strålerelatert cancer hos disse kvinnene (653).

- **Oppstart av MR bryst**
  Tidspunkt for oppstart av MR undersøkelsene er vanligvis ved 25 års alder, men ved genfeil i *TP53* tilbys MR undersøkelser allerede fra 20 års alder (653).

- **Øvre aldersgrense for MR bryst**
  Det finnes ikke vitenskapelig grunnlag for å avgjøre når MR kontroller skal opphøre (653). Øvre aldersgrense for MR kontroller varierer mellom ulike land. Eksempelvis er øvre aldersgrense ca. 55 år i Sverige (654) og 60 år i Nederland (459), mens det i USA ikke er noen øvre aldergrense (655). 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 (656). Etter en samlet vurdering, basert på retningslinjer i flere andre land (657;658) og tidligere norsk praksis, foreslås en foreløpig øvre aldersgrense for MR bryst på 70 år for kvinner med mammografisk tetthet ACR C og D, og øvre aldersgrense 60 år for kvinner med mammografisk tetthet ACR A og B.

- **Oppfølging etter fylte 60/70 år**
  Etter opphør av MR bryst pga oppnådd aldersgrense 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 (33) og det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap har carcinogen effekt på kjertelvevet (34).

- **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 (659).

  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.

17.3.2 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 (660;661), og vanligvis vil familiehistorien danne grunnlaget for beslutning om regelmessig kontrollopplegg, se pkt. 17.3.3.

17.3.3 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 (33). Det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap medfører økt carcinogen effekt på kjertelvevet (34).

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.

17.3.4 Oversikt over anbefaling for bruk av billeddiagnostikk ved arvelig kreft

Kvinner med påvist høypenetrant genfeil (risikogruppe A)					
	Indisert	Oppstart	Øvre aldersgrense	Indisert ved graviditet?	Indisert ved amming?
MR	Årlig	25[1]	60 år ved tetthet ACR A/B og 70 år ved tetthet ACR C/D	Nei	Evt[2]
Mammografi	Årlig skrå	25[3]	Når det ikke anses nyttig å påvise ikke-klinisk kreftsykdom	2-plan[3]	Skrå ved MR/2 plan ved ingen MR
Ultralyd	Nei			Ja	Ja dersom ingen MR

1 Fra 20 år ved TP53
2 MR eller 2-plans mammografi + ultralyd. Hvis ikke MR bør det suppleres med MR 4mnd etter avsluttet amming
3 Ingen mammografi ved TP53

Kvinner med påvist moderat penetrant genfeil og kvinner med økt risiko for brystkreft vurdert ut i fra familiehistorie (risikogruppe B og C)					
	Indisert	Oppstart	Øvre aldersgrense	Indisert ved graviditet?	Indisert ved amming?
Mammografi	Årlig	40[1]	60[2]	Ja	Ja
Ultralyd	Nei			Ja	Ja

1 Kan vurderes fra 30 år hvis tilfeller av brystkreft før 40 år i familien
2 Oppfordres til å møte i Mammografiprogrammet til 70 år

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 (662;663).

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 % (158;664). 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 (665).

Tidspunkt for RRM bør diskuteres grundig med den enkelte kvinne da vi vet at risikoen for brystkreft øker fra 25 års alder (163).

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 (666).

Kvinner med andre høypenetrante genfeil bør også opplyses om at RRM an 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 (667).

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** (668).

- **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 (109). I en svensk studie var 15 års kumulativ risiko for ipsilateral brystkreft funnet å være 32 % etter BCT (669).

  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 % (670-672). Kvinner med *BRCA*-genfeil har økt risiko for kontralateral brystkreft (108;673;674). 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 (645). Den absolutte risiko for kontralateral brystkreft reduseres ikke signifikant hvis pasientene får sin primære cancer etter fylte 50 år (163), 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 (108;675).

  Følgelig skal bilateral mastektomi 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 risiko-reduserende salpingo-ooforektomi, se Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft (158;676;677). Hormonsubstitusjon etter inngrepet skal gis til alle kvinner som ikke har hatt brystkreft, fram til alder for naturlig menopause (677;678). Risikoreduserende salpingo-ooforektomi har også vist effekt på overlevelse hos kvinner med gjennomgått brystkreft

(679;680), 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.

17.6 P-piller

P-piller er ikke kontraindisert som prevensjon til kvinner med arvelig økt risiko for brystkreft, dersom det foreligger prevensjonsbehov. Meta-analyser har vist at P-piller gir redusert risiko for eggstokkreft hos kvinner med genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2*, og ingen sikker dokumentert økt risiko for brystkreft (681;682).

18 Metode

18.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

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 for ulike typer kreft. Da arbeidet med de nasjonale handlings-programmene på kreftområdet startet i 2006, tok Helsedirektoratet utgangspunkt i disse.

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 dette handlingsprogrammet har man anvendt gradering av evidensnivå (**A**–**D**) 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**

Kunnskapsgrunnlaget i disse retningslinjene er delvis gradert i henhold til tabellen over. Manglende gradering betyr ikke at kunnskapsgrunnlaget er manglende eller har mindre evidensnivå. Uavhengig av om gradering er angitt er er grunnlaget for anbefalingene gjennomgått med de samme krav til evidensnivå for en gitt anbefaling. I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert.

For å indikere kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene, er det brukt gradering A–D. En anbefaling som er anført med D behøver derfor ikke å være en svakere anbefaling enn en som er anført A, B eller C. Det henspeiler kun til kunnskapsgrunnlaget anbefalingen er basert på. I enkelte sammenhenger vil klinisk erfaring og gjeldende praksis være et godt grunnlag for anbefalingen. I andre sammenhenger er det uttrykk for at det ikke finnes tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for anbefalingen, selv om det hadde vært ønskelig.

18.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Utvikling av nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling er et viktig tiltak under Nasjonal strategi for kreftområdet (2006–2009) (forlenget til 2011) (683). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsoppgavene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft – Najsonal kreftstrategi 2013–2017 Sammen mot kreft og Nasjonal kreftstrategi 2018–2022 Leve med kreft.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

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

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

- I en tidlig fase av arbeidet avklarte faggruppen 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» (684).
- Kunnskapssenteret gikk i samarbeid med faggruppen gjennom daværende faglige anbefalinger («Blåboka» m.m.) med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de var basert på. Dokumentasjonen ble sammenlignet med dokumentasjonen i svenske retningslinjer for behandling av brystkreft og SIGN sine.
- Faggruppen vurderte i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret hvilke områder det var behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret..
- Kunnskapssenteret identifiserte og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til faggruppen, 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/

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 (12.02.2016–11.06.2017) 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 aksille 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 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 hud-besparende 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 aksilledisseksjoner.
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 syke-

hus 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 aksillekirurgi 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) som viser en 5 års DFS på 96.3 (95 % CI 94.4–98.2) (373), og en oppdatert oversikt fra ASCO 2017 (685) med 7 års DFS på 93% (95% CI, 90.4 to 96.2)(1% med metastaser)(senere bublisert i følgende referanse (374)), 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 (17.01.2018–01.05.2019) 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.

Trettende utgave av handlingsprogrammet (02.05.2018–14.05.2020) IS-2831

Nytt i trettende utgave av handlingsprogrammet

Prosigna er for tiden til vurdering i Nye metoder. Tekst vedrørende Prosigna i handlings-programmet er derfor revidert.

Fjortende utgave av handlingsprogrammet (15.05.2020-13.08.2020) IS-2926

De viktigste endringen i fjortende utgave av handlingsprogrammet

- Det er inkludert et avsnitt om screening/oppfølging av transseksuelle personer (kap. 2).
- Anbefalingen er endret for tid mellom avsluttet kirurgi for brystkreft og oppstart kjemoterapi for spesielt trippel negativ brystkreft (kap. 3).
- Det er laget nye oversikter over
  - Behandling og kontrollforslag ved premaligne tilstander
  - Adjuvant systemisk behandling
  - Algoritme for kontroll av LVEF under ant-HER2 behandling
  - Veiledende neoadjuvant behandlingsopplegg
  - Endokrin behandlingsanbefalinger ved metastaser

- Nytt avsnitt knyttet til anbefalinger om fett-transplantasjon (kap. 5).
- Nytt avsnitt knyttet til rebestråling ved lokoregionale residiv (kap. 6).
- Det er presisert tydeligere i tekst at der det er indikasjon for goserelin (OFS) i kombinasjon med adjuvant endokrin behandling, anbefales aromatasehemmer primært (som følge av bedre sykdomsfri overlevelse), subsidiært tamoxifen (dersom tolerabilitet nødvendiggjør dette) (kap. 7).
- Docetaxel (75 mg/m^2) i kombinasjon med cyklofosfamid (600 mg/m^2) kan benyttes som alternativ til EC90 eller EC90 etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling etter nærmere retningslinjer (kap. 7).
- Anbefalinger om bruk av adjuvant pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og taxan ved lokalavansert brystkreft eller stadium 2 lymfeknute positiv sykdom er inkludert (kap. 7).
- Tekstlige endringer i avsnittet om «Spesielle forhold ved adjuvant behandling av HER2+ pasienter hvor det er indikasjon for anti-HER2 behandling»
- Underkapitlet om neoadjuvant behandling er oppdatert med ny kunnskap, overveielser og veiledende anbefaling. Dette inkluderer også nye anbefalinger for adjuvant behandling av pasienter med resttumor etter neoadjuvant kjemoterapi (for HER2+ og trippel negative pasienter) (pkt. 7.6)
- Det er gjort mindre endringer i kapitlet om fertilitetsbevarende (kap. 8).
- Ved behandling av brystkreft med metastaser (kap. 13) er det gjort oppdateringer i tekst og anbefaling om bruk av CDK4/6 hemmer sammen med endokrin behandling. Det er også lagt inn ny tekst om spesielle forhold for BRCA muterte pasienter.
- Det er inkludert et avsnitt om behandlingsmuligheter ved redisert libido i kapitlet om tiltak ved østrogenmangelsymptomer etter brystkreft (kap. 15).
- Det er gjort mindre oppdateringer i kapitlet om arvelig kreft (kap. 16).

Retningslinjene ble i 2020 oppdatert av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) med arrbeidsutvalg, hvor arbeidsutvalget bestod av følgende personer:

- Professor/overlege Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (leder)
- Overlege Ellen Schlichting, Seksjon for bryst og endokrin kirurgi, Oslo universitetssykehus (nestleder)
- Overlege Hans Petter Eikesdal, Onkologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus
- Overlege Anne Irene Hagen, Kirurgisk avdeling, St. Olavs hospital
- Overlege Egil Støre Blix, Avdeling for Kreftbehandling, universitetssykehuset Nord-Norge

Femtende utgave av handlingsprogrammet (14.08.2020 – 28.02.2021) IS-2945

Nytt i femtende utgave av handlingsprogrammet

- Det er inkludert anbefaling (Kap 13) knyttet til bruk av immunterapi med anti-PD-L1 (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaxel hos trippel negative brystkreftpasienter med spredning som behandles i første linje hvis alle følgende kriterier er tilfredsstilt:
  - tidligere ikke mottatt adjuvant kjemoterapi eller avsluttet adjuvant kjemoterapi (med eller uten taxaner) for ≥12 måneder siden
  - egnet til å motta slik behandling
  - påvist ≥1 % PD-L1 positive immunceller i tumor
- Det er gjort en liten oppdatering om patologidiagnostikk i utredningskapitlet (Kap 4) hvor det også er inkludert tekst om PD-L1 testing.

- Det er inkludert et avsnitt om genpaneler og annen mutasjonstesting av tumorvev som informativ oppdatering av kunnskapsstatus, uten at det er formulert spesifikke anbefalinger (Kap 4).
- Det er gjort en liten endring i anbefalingen om klipsing av tumorseng med brystbevarende inngrep (Kap 5).
- Det er gjort en liten endring i tekst knyttet til onkoplastisk brystkirurgi, hvor det anføres at område for boostbestråling kan øke med mulighet for påvirkning av blant annet kosmetikk/fibroseutvikling (Kap 5).
- Det er inkludert et avsnitt i stråleterapikapitlet (Kap 6) omhandlende utfordringer/forholdsregler knyttet til onkoplastikk og boostbestråling.
- Det er inkludert en kommentar (ingen anbefaling) knyttet til resultater fra studie som testet neratinib som utvidet adjuvant behandling etter trastuzumab ved HER2 positiv brystkreft (Kap 7).

Sekstende utgave av handlingsprogrammet (14.08.2020) IS-2977

Endringer i 15. utgave av Handlingsprogrammet

- Tekst knyttet til oppfølging med mammografi etter brystkreft er oppdatert (ingen innholdsmessig endring)(2.3 og 11.4)
- Det er inkludert anbefaling om billeddiagnostisk oppfølging av kvinner som har fått strålebehandling mot thorax i ung alder (2.5)
- Det er gjort mindre justering av tekst knyttet til bruk av MR bryst i utredning av brystkreft (4.6.3)
- Det er inkludert omtale av ekstremt hypofraksjonert behandling og intraoperativ strålebehandling (ingen endring i fra våre tidligere anbefalinger)(Kap 6)
- Det er lagt til anbefaling om at adjuvant T-DM1 kan gis konkomitant med stråleterapi (6.1.5)
- Det er inkludert omtale av studier som har testet adjuvant behandling med CDK4/6 hemmere i kombinasjon med endokrin behandling (ingen anbefaling)(7.2)
- Det er inkludert omtale av CYP2D6 testing i forbindelse med tamoxifen behandling inkludert anbefaling om at slike analyser ikke anbefales brukt utenom studie (7.2.3)
- Anbefalingen om bruk av Prosigna test for adjuvant behandlingsbeslutning er tekstlig endret (med forsterket anbefaling)(7.3.1)
- Anbefaling om bruk av adjuvant T-DM1 ved resttumor etter neoadjuvant behandling er gjort tydeligere (7.6.8)
- Det er inkludert omtale av alpelisib ved PIK3CA mutert HR+HER2- brystkreft (er til vurdering i Nye metoder)
- Det er lagt til ytterligere resultater fra studier knyttet til bruk av atezolizumab i metastatisk trippel negativ brystkreft (13.4.1)
- Det er gjort tekstlig endring i omtalen av olaparib og talazoparib for BRCA muterte pasienter (13.4.2)
- Det er lagt til omtale av resultater fra studie som har testet abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant og trastuzumab hos pasienter med HR+HER2+ metastatisk brystkreft (13.4.3)

18.5 Habilitet

Arbeidsgruppenes medlemmer har i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Medlemmene er vurdert til å være habile i forhold til å delta i arbeidet.

18.6 Ressursmessige konsekvenser

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

18.7 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe oppnevnt av Helsedirektoratet med representanter utnevnt fra RHF-ene og Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på helsedirektoratet.no og helsebiblioteket.no (web-versjon).

Referanser

1. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2019: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2020. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf
2. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2018: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2019. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf
3. 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.
4. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012;380(9855):1778-86.
5. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. J Med Screen 2012;19 Suppl 1:14-25.
6. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD001877.
7. Njor S, Nystrom L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. J Med Screen 2012;19 Suppl 1:33-41.
8. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002;359(9310):909-19.
9. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer 2001;91(9):1724-31.
10. Vainio H, Bianchini F, red. Breast cancer screening. Lyon: IARC Press; 2002. IARC Handbooks of cancer prevention volume 7.
11. Yen MF, Tabar L, Vitak B, Smith RA, Chen HH, Duffy SW. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. Eur J Cancer 2003;39(12):1746-54.
12. 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
13. Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, Constine LS, et al. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. J Clin Oncol 2020;38(35):4194-207.
14. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, van Engelen K, Adank MA, Dreijerink KMA, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. Bmj 2019;365:l1652.
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. Zhan QH, Fu JQ, Fu FM, Zhang J, Wang C. Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2018;9(2):2739-51.
24. Morante Z, Ruiz R, De la Cruz - Ku G, Namuche F, Mantilla R, Lujan MG, et al. Abstract GS2-05: Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcomes of triple negative breast cancer. Cancer Res 2019;79(4 Suppl):GS2-05.
25. Kreftregisteret. Årsrapport 2017 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Oslo: Kreftregisteret; 2018. Tilgjengelig fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/13_arsrapport_2017_brystkreft.pdf
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD005212.
30. 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.
31. Lehman CD, Lee AY, Lee CI. Imaging management of palpable breast abnormalities. AJR Am J Roentgenol 2014;203(5):1142-53.
32. 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.
33. 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.
34. Kopans DB. Breast Imaging. 3. utg. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins; 2007.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet 1995;345(8958):1154-7.
47. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312(3):146-51.
48. Simpson JF, Page DL. Pathology of preinvasive and excellent-prognosis breast cancer. Curr Opin Oncol 1997;9(6):512-9.
49. Schnitt SJ, Collins LC. Columnar Cell Lesions and Flat Epithelial Atypia of the Breast. Seminars in Breast Disease 2005;8(2):100-11.
50. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. Adv Anat Pathol 2003;10(3):113-24.
51. Schnitt S, Collins LC, Lakhani SR, Simpson P. Flat epithelial atypi. I: WHO Classification of Tumours Editorial Board, red. WHO classification of tumours of the Breast, Volume 2. 5 utg. Lyon: IARC Press; 2019. s. 15-7.
52. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. Am J Surg Pathol 2005;29(6):734-46.
53. Moinfar F, Man YG, Bratthauer GL, Ratschek M, Tavassoli FA. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. Cancer 2000;88(9):2072-81.

54. de Mascarel I, MacGrogan G, Picot V, Dougazz A, Mathoulin-Pelissier S. Results of a long term follow-up study of 115 patients with flat epithelial atypia. Lab Invest 2006;86(Suppl):25A.
55. Lakhani SR, Schnitt S, O'Malley F, Van de Vijver MJ, Simpson PT, Palacios J. Lobular neoplasia. I: WHO Classification of Tumours Editorial Board, red. WHO classification of Tumours of the Breast, Volume 2. 5. utg. Lyan: IARC; 2019. s. 71-4.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. Lancet Oncol 2006;7(9):756-65.
63. 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.
64. 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.
65. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, red. TNM: classification of malignant tumours. 8. utg. Oxford; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
66. 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.
67. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36(20):2105-22.
68. 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.
69. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. Cancer Cell 2018;34(3):427-38 e6.
70. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2016;34(25):2961-8.

71. Baselga J. Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. Oncologist 2011;16 Suppl 1:12-9.
72. Dickler MN, Saura C, Richards DA, Krop IE, Cervantes A, Bedard PL, et al. Phase II Study of Taselisib (GDC-0032) in Combination with Fulvestrant in Patients with HER2-Negative, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Clin Cancer Res 2018;24(18):4380-7.
73. Baselga J, Im SA, Iwata H, Cortes J, De Laurentiis M, Jiang Z, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(7):904-16.
74. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380(20):1929-40.
75. Kim SB, Dent R, Im SA, Espie M, Blau S, Tan AR, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18(10):1360-72.
76. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. J Clin Oncol 2020;38(5):423-33.
77. Giltnane JM, Hutchinson KE, Stricker TP, Formisano L, Young CD, Estrada MV, et al. Genomic profiling of ER(+) breast cancers after short-term estrogen suppression reveals alterations associated with endocrine resistance. Sci Transl Med 2017;9(402):eaai7993.
78. Turner N, Lambros MB, Horlings HM, Pearson A, Sharpe R, Natrajan R, et al. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. Oncogene 2010;29(14):2013-23.
79. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. Clin Cancer Res 2016;22(1):259-67.
80. Musolino A, Campone M, Neven P, Denduluri N, Barrios CH, Cortes J, et al. Phase II, randomized, placebo-controlled study of dovitinib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients with HR+, HER2- breast cancer that had progressed during or after prior endocrine therapy. Breast Cancer Res 2017;19(1):18.
81. Nayar U, Cohen O, Kapstad C, Cuoco MS, Waks AG, Wander SA, et al. Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies. Nat Genet 2018;51(2):207-16.
82. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov 2013;3(2):224-37.
83. Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, Anido J, Guzman M, Cortes J, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99(8):628-38.
84. Rigakos G, Razis E. BRCAness: finding the Achilles heel in ovarian cancer. Oncologist 2012;17(7):956-62.
85. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer 2004;4(10):814-9.
86. Telli ML, Timms KM, Reid J, Hennessy B, Mills GB, Jensen KC, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res 2016;22(15):3764-73.

87. 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.
88. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(1):162-74.
89. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019;20(5):636-48.
90. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357(6349):409-13.
91. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015;372(26):2509-20.
92. Staaf J, Glodzik D, Bosch A, Vallon-Christersson J, Reutersward C, Hakkinen J, et al. Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. Nature medicine 2019;25(10):1526-153.
93. Kurata K, Kubo M, Kai M, Mori H, Kawaji H, Kaneshiro K, et al. Microsatellite instability in Japanese female patients with triple-negative breast cancer. Breast Cancer 2020;27(3):490-8.
94. Anbazhagan R, Fujii H, Gabrielson E. Microsatellite instability is uncommon in breast cancer. Clin Cancer Res 1999;5(4):839-44.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. J Am Coll Surg 2007;205(2):362-76.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.

104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Br J Surg 2007;94(10):1189-200.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.

121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. Robertson SA, Rusby JE, Cutress RI. Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. Br J Surg 2014;101(8):899-911.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.

136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 1.2012. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.

154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. Nelson JA, Disa JJ. Breast Reconstruction and Radiation Therapy: An Update. Plast Reconstr Surg 2017;140(5S Advances in Breast Reconstruction):60s-8s.
166. D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;(7):CD008674.
167. 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.
168. Nedumpara T, Jonker L, Williams MR. Impact of immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence and survival. Breast 2011;20(5):437-43.
169. 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.
170. 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.
171. 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).

172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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 Surg 2017;152(9):e172338.
177. 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.
178. 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.
179. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. Plast Reconstr Surg 2009;124(2):395-408.
180. Spear SL, Coles CN, Leung BK, Gitlin M, Parekh M, Macarios D. The Safety, Effectiveness, and Efficiency of Autologous Fat Grafting in Breast Surgery. Plast Reconstr Surg Glob Open 2016;4(8):e827.
181. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, Rietjens M, De Lorenzi F, Garusi C, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. Ann Oncol 2012;23(3):582-8.
182. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. Ann Oncol 2013;24(6):1479-84.
183. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski AA, Heuts EM, van der Hulst R. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. Br J Surg 2018;105(9):1082-97.
184. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. Plast Reconstr Surg 2016;137(2):385-93.
185. Krastev T, van Turnhout A, Vriens E, Smits L, van der Hulst R. Long-term Follow-up of Autologous Fat Transfer vs Conventional Breast Reconstruction and Association With Cancer Relapse in Patients With Breast Cancer. JAMA Surg 2018;154(1):56-63.
186. Petit JY, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bertolini F, Rietjens M. Fat Grafting after Invasive Breast Cancer: A Matched Case-Control Study. Plast Reconstr Surg 2017;139(6):1292-6.
187. Sorrentino L, Regolo L, Scoccia E, Petrolo G, Bossi D, Albasini S, et al. Autologous fat transfer after breast cancer surgery: An exact-matching study on the long-term oncological safety. Eur J Surg Oncol 2019.
188. Myckatyn TM, Wagner IJ, Mehrara BJ, Crosby MA, Park JE, Qaqish BF, et al. Cancer Risk after Fat Transfer: A Multicenter Case-Cohort Study. Plast Reconstr Surg 2017;139(1):11-8.

189. Gale KL, Rakha EA, Ball G, Tan VK, McCulley SJ, Macmillan RD. A case-controlled study of the oncologic safety of fat grafting. Plast Reconstr Surg 2015;135(5):1263-75.
190. Wazir U, El Hage Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. Anticancer Res 2016;36(9):4521-8.
191. Osswald R, Boss A, Lindenblatt N, Vorburger D, Dedes K. Does lipofilling after oncologic breast surgery increase the amount of suspicious imaging and required biopsies?-A systematic meta-analysis. Breast J 2019;Sep 11 [Epub ahead of print].
192. Fatah F, Lee M, Martin L, O'Donoghue JM, Sassoon EM, Weiler-Mithoff EM. Lipomodelling Guidelines for Breast Surgery: Joint Guidelines from the Association of Breast Surgery, the British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons, and the British Association of Aesthetic Plastic Surgeons. [s.l.]: British Association of Plastic and Reconstructive Surgery (BAPRAS); 2012. Tilgjengelig fra: http://www.bapras.org.uk/docs/default-source/commissioning-and-policy/2012-august-lipomodelling-guidelines-for-breast-surgery.pdf?sfvrsn=0
193. Clarke MJ. Radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD003647.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.

203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. J Clin Oncol 2020;38(31):3615-25.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Ann Oncol 2019;30(10):1541-57.
218. 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.

219. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. J Clin Oncol 2020;38(35):4175-83.
220. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. Lancet 2019;394(10215):2165-72.
221. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395(10237):1613-26.
222. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet 2019;394(10215):2155-64.
223. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 2010;376(9735):91-102.
224. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. Bmj 2020;370:m2836.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.

232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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
237. 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.
238. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. Radiother Oncol 2016;118(1):205-8.
239. Garreffa E, Hughes-Davies L, Russell S, Lightowlers S, Agrawal A. Definition of Tumor Bed Boost in Oncoplastic Breast Surgery: An Understanding and Approach. Clin Breast Cancer 2020;S1526-8209(20)30059-8 [epub ahead of print].
240. 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.
241. 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.
242. Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, Arenas M, Aristei C, Bourgier C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. Radiother Oncol 2019;137:159-66.
243. 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.
244. 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.
245. 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.

246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. Radiother Oncol 2012;105(3):273-82.
254. Kaidar-Person O, Oldenborg S, Poortmans P. Re-irradiation and Hyperthermia in Breast Cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2018;30(2):73-84.
255. Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 1993;11(1):44-8.
256. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(3):845-51.
257. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, Kauer-Dorner D, Strnad V, Niehoff P, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Radiother Oncol 2013;108(2):226-31.
258. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, Haffty B, Cuttino L, Todor DA, et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol 2020;6(1):75-82.
259. 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.
260. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol 1989;7(9):1239-51.
261. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989;7(3):355-66.

262. 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.
263. 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.
264. 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.
265. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. Eur J Cancer 1999;35(6):908-12.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet 2017;389(10075):1195-205.
277. 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.

278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.

291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. J Clin Oncol 2019;37(22):1956-64.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.

305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlertsen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. J Clin Oncol 2019;37(2):105-14.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 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).
316. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med 2016;375(3):209-19.
317. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(1):88-99.
318. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med 2017;377(19):1836-46.

319. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Rastogi P, et al. Abstract GS4-01: Ten-year results from NRG Oncology/NSABP B-42: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor+ breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant therapy with an aromatase inhibitor (AI). Cancer Res 2020;80(4 Suppl):GS4-01.
320. Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. Cancer Res 2018;78(4 Suppl):GS3-01.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. J Clin Oncol 2020;38(12):1293-303.
326. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol 2020;38(34):3987-98.
327. Mayer EL, Gnant MI, DeMichele A, Martin M, Burstein H, Prat A, et al. LBA12 - PALLAS: A randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2- early breast cancer. Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S1145.
328. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim S-B, et al. GS1-02. Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancerand with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B. Foredrag på 2020 Virtual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020.
329. 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.
330. 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.
331. 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.

332. 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).
333. Hayes DF, Rae JM. Pharmacogenomics and Endocrine Therapy in Breast Cancer. J Clin Oncol 2020;38(6):525-8.
334. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. Clin Transl Sci 2020;13(1):116-24.
335. He W, Grassmann F, Eriksson M, Eliasson E, Margolin S, Thoren L, et al. CYP2D6 Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol 2020;38(6):548-57.
336. Tamura K, Imamura CK, Takano T, Saji S, Yamanaka T, Yonemori K, et al. CYP2D6 Genotype-Guided Tamoxifen Dosing in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer (TARGET-1): A Randomized, Open-Label, Phase II Study. J Clin Oncol 2020;38(6):558-66.
337. 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.
338. 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.
339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. 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.
348. 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.

349. 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.
350. 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.
351. 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.
352. 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.
353. 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
354. 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.
355. 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.
356. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2019;37(10):799-808.
357. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(34):5381-7.
358. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jr., Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol 2017;35(23):2647-55.
359. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen MB, Knoop AS, Højris I, et al. Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. J Clin Oncol 2017;35(23):2639-46.
360. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med 2010;362(22):2053-65.
361. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. Eur J Heart Fail 2018;20(10):1447-53.
362. 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.

363. 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/
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.
371. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Abstract GS1-04: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. Cancer Res 2020;80(4 Suppl):GS1-04.
372. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36(23):2433-43.
373. 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.
374. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 2019;37(22):1868-75.
375. 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.

376. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(12):1688-700.
377. 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.
378. 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.
379. 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
380. 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.
381. 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
382. 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
383. 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
384. 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.
385. 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.
386. 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.

387. 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.
388. 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.
389. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2016;2(11):1477-86.
390. 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.
391. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet 2019;393(10179):1440-52.
392. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008;358(16):1663-71.
393. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2018;29(7):1497-508.
394. 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.
395. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Marczyk E, Jasiowka M, Gronwald J, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2014;147(2):401-5.
396. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(4):497-509.
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.

402. 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.
403. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med 2017;376(22):2147-59.
404. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Kokko R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. J Clin Oncol 2012;30(1):11-8.
405. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). J Clin Oncol 2020;38(3):203-13.
406. Martín M, Ruiz Simón A, Ruiz Borrego M, Ribelles N, Rodríguez-Lescure Á, Muñoz-Mateu M, et al. Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Versus Epirubicin Plus Docetaxel Followed by Capecitabine As Adjuvant Therapy for Node-Positive Early Breast Cancer: Results From the GEICAM/2003-10 Study. J Clin Oncol 2015;33(32):3788-95.
407. Varshavsky-Yanovsky AN, Goldstein LJ. Role of Capecitabine in Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2020;38(3):179-82.
408. Natori A, Ethier JL, Amir E, Cescon DW. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Cancer 2017;77:40-7.
409. Li J, Yu K, Pang D, Wang C, Jiang J, Yang S, et al. Abstract GS1-08: Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for triple-negative breast cancer (cbcsg010): An open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Cancer Res 2020;80(4 Suppl):GS1-08.
410. van Mackelenbergh M, Seither F, Möbus V, Shaugnessy J, Martin M, Joenssuu H, et al. Abstract GS1-07: Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy. A meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials including 15,457 patients. Cancer Res 2020;80(4 Suppl):GS1-07.
411. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380(7):617-28.
412. 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.
413. 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.
414. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. N Engl J Med 1973;289(22):1159-62.
415. 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.
416. 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.
417. 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.
418. Cobo A, Garcia-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohi J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. Human Reproduction 2018;33(12):2222-31.

419. Moravek MB, Confino R, Smith KN, Kazer RR, Klock SC, Lawson AK, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. Fertil Steril 2018;109(2):349-55.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. 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.
428. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. Ann Oncol 2015;26(12):2408-19.
429. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstetrics and gynecology 2015;126(1):187-95.
430. Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2014;102(3):808-15.e1.
431. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.
432. 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.
433. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012;379(9815):570-9.
434. 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.
435. 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.

436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. 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.
441. 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.
442. 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.
443. 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.
444. 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.
445. 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.
446. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 3.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2014.
447. 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.
448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. 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.
452. 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

453. 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.
454. 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.
455. Bookman MA, Longo DL. Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease. Cancer Treat Rev 1986;13(2):77-111.
456. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 1991;325(9):599-605.
457. 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.
458. Joensuu H, Viikari J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. Acta Radiol Oncol 1986;25(3):167-70.
459. 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.
460. Falstie-Jensen AM, Esen B, Kjærsgaard A, Lorenzen EL, Jensen JD, Reinertsen KV, et al. Incidence of hypothyroidism after treatment for breast cancer-a Danish matched cohort study. Breast Cancer Res 2020;22(1):106.
461. 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.
465. 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.
466. 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.
467. 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.
468. 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.
469. 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.

470. 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.
471. 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.
472. 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.
473. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O, Flentje M. Long-term survival following postmastectomy locoregional recurrence of breast cancer. Breast 1999;8(4):200-4.
474. 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.
475. 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.
476. 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.
477. 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.
478. 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.
479. Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1966;122(3):529-40.
480. 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.
481. 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.
482. 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.
483. 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.
484. 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.
485. 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.
486. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD002747.

487. 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.
488. 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.
489. Lønning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. Endocr Relat Cancer 2013;20(4):R183-201.
490. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016;388(10063):2997-3005.
491. 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.
492. 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.
493. 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.
494. 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.
495. 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.
496. 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.
497. 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.
498. Schmid P, Zaiss M, Harper-Wynne C, Ferreira M, Dubey S, Chan S, et al. Fulvestrant Plus Vistusertib vs Fulvestrant Plus Everolimus vs Fulvestrant Alone for Women With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: The MANTA Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019;5(11):1556-63.
499. 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.
500. 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.
501. 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.

502. 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.
503. 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.
504. 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.
505. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. Abstract CT101: Final results of a randomized Phase II study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK)-4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). Cancer Res 2014;74(19 Suppl):CT101.
506. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 2017;35(25):2875-84.
507. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2017;35(32):3638-46.
508. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res 2017;23(17):5218-24.
509. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2015;373(3):209-19.
510. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat 2019;174(3):719-29.
511. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. Oncologist 2017;22(9):1028-38.
512. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(7):904-15.
513. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;168(1):127-34.
514. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018;29(7):1541-7.
515. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020;382(6):514-24.

516. Park YH, Kim TY, Kim GM, Kang SY, Park IH, Kim JH, et al. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019;20(12):1750-9.
517. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(1):33-43.
518. Kisqali. Felleskatalogen [database]. Oslo: Felleskatalogen AS [oppdatert 4. mai.2020; lest 11. mai 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.felleskatalogen.no/medisin/kisqali-novartis-642779
519. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380(13):1226-34.
520. 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.
521. 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.
522. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer I, et al. LBA18 - Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC). Ann Oncol 2020;31:S1150-S1.
523. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Borrego MR, Neven P, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):1006.
524. 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.
525. Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003366.
526. 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.
527. 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.
528. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(1):44-59.

529. Miles DW, Gligorov J, Andre F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) +/- atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Annals of Oncology 2020;31(Suppl 4):S1147-S8.
530. Conte PF, Gennari A, Landucci E, Orlandini C. Role of epirubicin in advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 2000;1(Suppl 1):S46-S51.
531. 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.
532. 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.
533. 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.
534. 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.
535. 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.
536. 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.
537. 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.
538. 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.
539. 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.
540. 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.
541. 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.
542. 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.

543. 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.
544. 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.
545. 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.
546. 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.
547. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. Oncologist 2005;10(9):665-85.
548. 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.
549. 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.
550. 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.
551. 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.
552. 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.
553. 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.
554. 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.
555. 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.
556. 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.
557. 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.

558. 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.
559. 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.
560. 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.
561. 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.
562. 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.
563. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017;377(6):523-33.
564. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 2019;30(4):558-66.
565. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2018;379(8):753-63.
566. 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.
567. 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.
568. 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.
569. 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.
570. 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.
571. 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.
572. 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.

573. 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.
574. 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.
575. 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.
576. 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.
577. 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.
578. 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.
579. 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.
580. 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.
581. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With >/= 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. J Clin Oncol 2020;38(27):3138-49.
582. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, Hilton JF, Troso-Sandoval TA, Ricci F, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarcHER): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(6):763-75.
583. 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.
584. 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.
585. 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.

586. 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.
587. 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.
588. 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.
589. 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.
590. 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.
591. 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.
592. 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.
593. 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.
594. 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.
595. 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
596. 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.
597. Eikesdal HP, Løes S, Herlofson BB. Tannhelse ved bruk av bisfosfonater mot brystkreft. Tidsskr Nor Legeforen 2014;134(15):1451.
598. 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.
599. Wist E. Onkologisk akuttilstander. I: Kåresen R, Wist E, red. Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell. Oslo: Gyldendal akademisk; 2000. s. 90-5.
600. 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.

601. Widner N, Dabbs DJ. Metaplastic breast carcinoma. I: Dabbs DJ, red. Breast pathology. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2012. s. 479-501.
602. Esposito NN. Fibroepitelial lesions. I: Dabbs DJ, red. Breast pathology. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2012. s. 239-51.
603. 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.
604. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362(9382):419-27.
605. 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.
606. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 2015;1(3):296-305.
607. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. Jama 2017;318(10):927-38.
608. Eriksen EF, Moen MH, Iversen OE. Østrogener i menopausen – på tide å endre anbefalingene? Tidsskr Nor Legeforen 2018;138(6).
609. 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.
610. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97(7):533-5.
611. 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.
612. Madsen S. Planteøstrogener og overgangsplager hos kvinner. Tidsskr Nor Lægeforen 2009;129(21):2238-9.
613. 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.
614. 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.
615. Kucuk O. Soy foods, isoflavones, and breast cancer. Cancer 2017;123(11):1901-3.
616. 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.
617. 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.
618. 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.
619. 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.

620. 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.
621. 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.
622. 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.
623. 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.
624. 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.
625. 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.
626. 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.
627. 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.
628. 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.
629. 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.
630. 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.
631. 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.
632. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone and breast cancer prevention. Maturitas 2015;82(3):291-5.
633. 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.
634. 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.
635. 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.
636. 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.

637. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD006145.
638. 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.
639. 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.
640. Thune I. Kreft. I: Bahr R, red. Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. s. 359-70.
641. 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.
642. 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.
643. 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.
644. 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.
645. 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.
646. 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.
647. 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.
648. Afghahi A, Kurian AW. The Changing Landscape of Genetic Testing for Inherited Breast Cancer Predisposition. Curr Treat Options Oncol 2017;18(5):27.
649. 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.
650. 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
651. 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.
652. 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.
653. 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.

654. Bröstcancer: Nationellt vårdprogram. Stockholm: Regionalt cancercentrum; 2014. Tilgjengelig fra: http://www.swebcg.se/wp-content/uploads/2016/09/NVP-Br%C3%B6stcancer-2014.pdf
655. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 1.2018. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2018.
656. 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.
657. Madorsky-Feldman D, Sklair-Levy M, Perri T, Laitman Y, Paluch-Shimon S, Schmutzler R, et al. An international survey of surveillance schemes for unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2016;157(2):319-27.
658. Early detection of breast cancer by surveillance. I: Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer Clinical guideline [CG164] [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence [oppdatert 20. november 2019; lest 11. mai 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/Early-detection-of-breast-cancer-by-surveillance
659. 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.
660. 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.
661. 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.
662. 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.
663. 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.
664. 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.
665. 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.
666. 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.
667. 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.
668. 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.
669. 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.
670. 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.

671. 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.
672. 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.
673. 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.
674. 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.
675. 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.
676. 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.
677. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Tilgjengelig fra: http://helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/forord
678. Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. Menopause 2016;23(9):1026-7.
679. 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.
680. 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.
681. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Eur J Cancer 2010;46(12):2275-84.
682. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2013;31(33):4188-98.
683. 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
684. Norsk bryst cancer gruppe. NBCGs hehandlingsanbefalinger "Blåboka" [nettdokument]. [oppdatert 2011; lest 13. feb. 2013].
685. 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.