

PDF av kapitlene i Handlingsprogrammet for brystkreft som er publisert på Helsedirektoratets hjemmeside

Referanser ligger delvis i kapitlene (der hvor revisjoner er utført) og delvis til slutt.

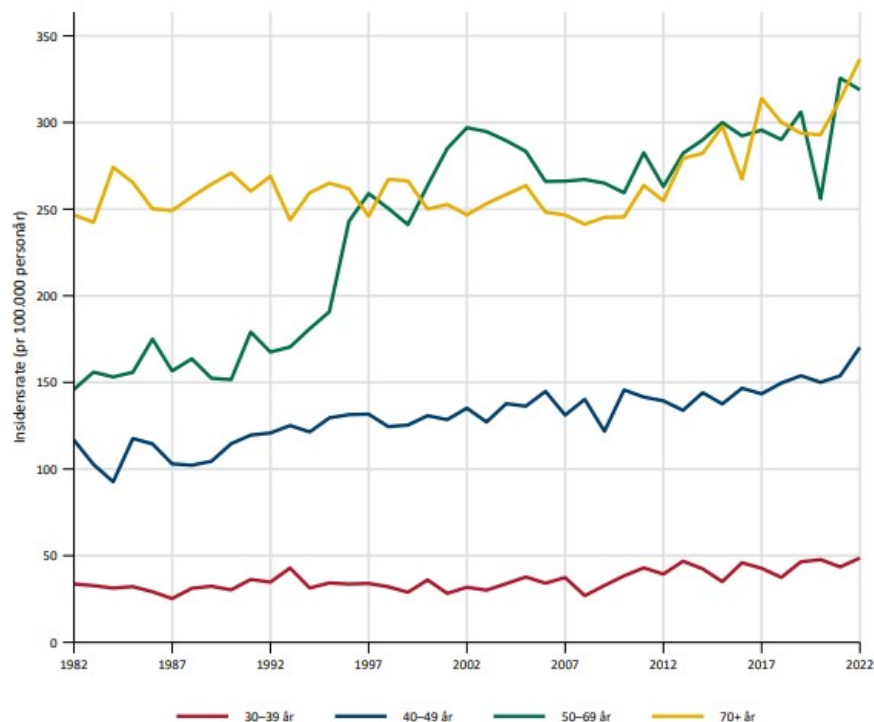
(versjon BNa 26.03.26)

Epidemiologi

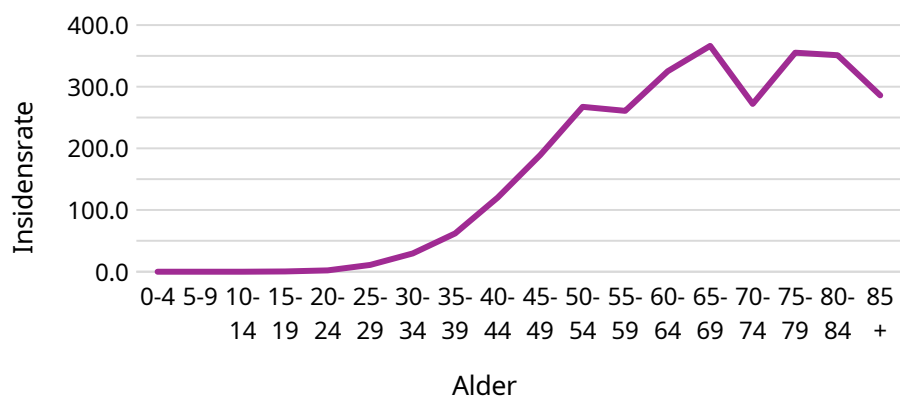
Forekomst av brystkreft

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 23 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Den kumulative risiko for å utvikle brystkreft fram til 80 års alder er 10.7 %. I 2020 var det 3494 nye tilfeller av brystkreft i Norge (hos kvinner; i tillegg 31 menn). Tilsvarende tall for 2019 var 3738 (+27 menn). Det ble funnet en reduksjon av nye tilfeller på cirka 10% fra 2019 til 2020, noe som sannsynligvis har sammenheng med at mammografiscreeningen ble stoppet noen måneder i 2020 som følge av Covid-19 pandemien (Larsen, 2021). I 2022 var det en markant økning til 4247 nye tilfeller, inkludert 23 menn. I 2023 ble det diagnostisert 4111 nye tilfeller, inkludert 35 menn. Det var en økning i insidensraten på 5.2% i perioden 2018-2023 sammenlignet med forrige 5-års periode. Økningen var tydeligst for kvinner i screeningalder. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersstandardiserte insidensen var 135.2 per 100 000 i perioden 2019-2023, sammenlignet med 68.1 i perioden 1964-1968. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Kun 5.0 % av nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år i årene 2019-2023. Brystkreft utgjør 35.1 % av all kreft hos kvinner i alderen 25-49 år. I perioden 2019-2023 hadde Oslo den høyeste aldersjusterte forekomst av brystkreft og Troms og Finnmark den laveste (henholdsvis 149.7 og 122.9 per 100 000 personår) (Larsen, 2023, 2024).

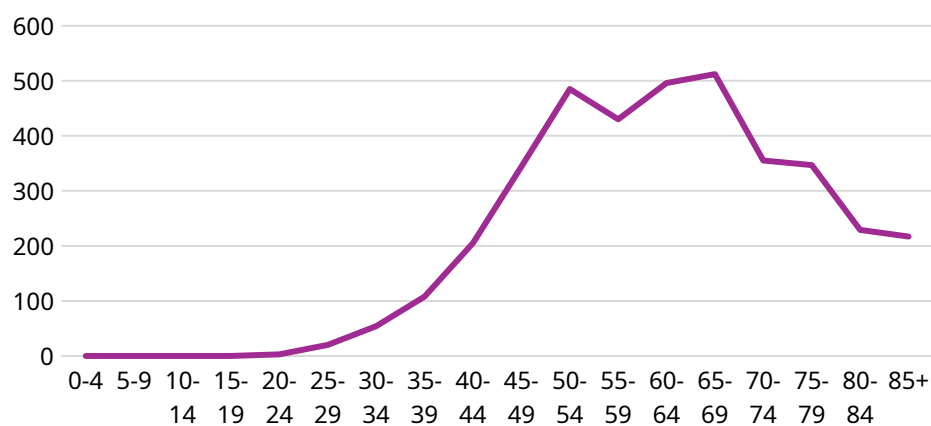
Figur 1.0 Forekomst av brystkreft i forskjellige aldersgrupper i perioden 1982-2022. Gjengitt fra Årsrapport Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2022 (Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft, 2023).



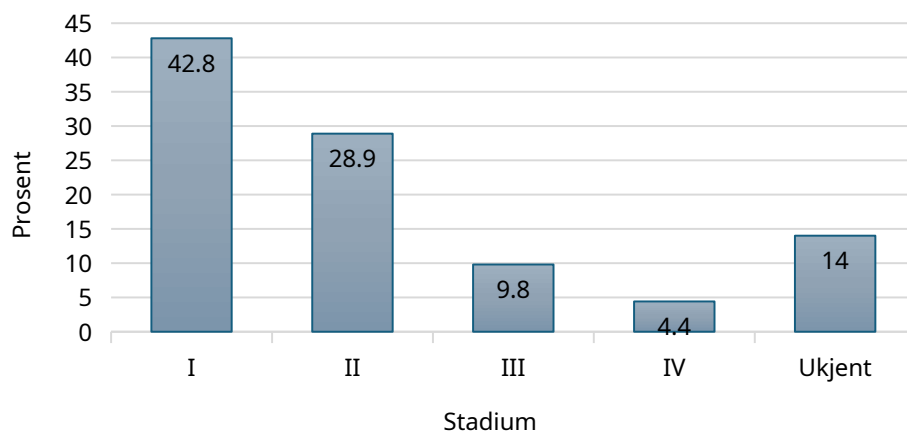
Aldersstandardiserte årlige insidensrater per
100.000 personår, 2018-2022



Gjennomsnittlig årlig antall brystkrefttilfeller etter
alder, 2018-2022



Gjennomsnittlig andel nye årlige brystkrefttilfel-
ler fordelt etter stadium, 2018-2022



Figur 1.1 *Aldersjustert insidensrate etter alder ved diagnose 2018-2022 (øverst), gjennomsnittlig antall nye tilfeller etter alder 2018–2022 (i midten) og gjennomsnittlig andel nye årlige brystkrefttilfeller etter stadium. Gjengitt fra Cancer in Norway 2022 (Larsen, 2023).*

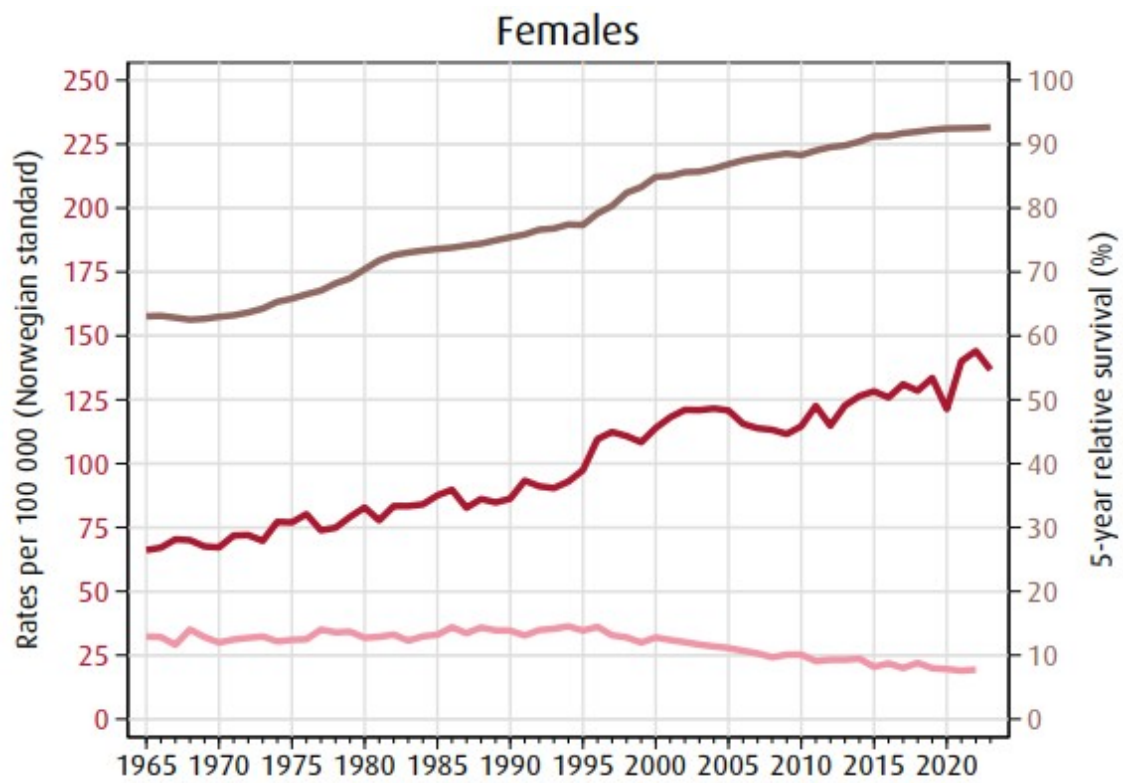
Overlevelse

I 2022 døde 619 kvinner og 7 menn av brystkreft (Larsen, 2024). 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 2023 hadde var brystkreftprevalensen i Norge 59089 (Larsen, 2023). 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 (Hofvind et al., 2013).

For årene 2019-2023 var fem års relativ overlevelse 101.2 % ved stadium I (svulststørrelse ≤ 2 cm uten spredning til lymfeknuter) mot 41.8 % hvis det forelå fjernspredning på diagnosetidspunktet. Brystkreftpasienter har en klar overdødelighet i mer enn 20 år etter at diagnosen er stillet. Ett år etter operasjon er 98,2 % i live. Etter 15 år er 83.6 % i live (Larsen, 2024).

Figur 1.2 *5-års relativ overlevelse for brystkreft (ICD-10: C50) etter stadium og oppfølgingsperiode (1984–2023). Gjengitt fra Cancer in Norway 2023 (Larsen, 2024).*

Tidsperiode								
Stadium	1984-88	1989-93	1994-98	1993-03	2004-08	2009-13	2014-18	2019-23*
Alle	74.4	76.8	82.4	85.7	88.2	89.8	92.0	92.6
I	89.2	95.8	96.9	98.7	100.1	100.4	100.9	101.2
II	70.6	75.4	80.6	87.1	89.7	94.5	95.8	96.2
III	40.0	48.9	62.4	63.5	71.4	78.9	78.7	80.1
IV	15.4	26.0	19.2	22.4	24.3	24.5	35.9	41.8
Ukjent	85.5	82.6	87.1	87.6	72.8	71.1	80.4	83.6



Figur 1.3 Trender i insidens, 5 års overlevelse og mortalitet ved brystkreft fra 1965 til 2023. Gjengitt fra Cancer in Norway 2023 (Larsen, 2024).

Mammografiscreening og oppfølging av kvinner med økt risiko for brystkreft

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 og å bidra til mindre omfattende behandling.

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 (Broeders et al., 2012; Duffy et al., 2020; Gøtzsche et al., 2011; Hofvind et al., 2013; IARC, 2002; Independent U. K. Panel on Breast Cancer Screening, 2012; Njor et al., 2012; Njor et al., 2015; Nystrom et al., 2002; Sebuødegård et al., 2020; Tabar et al., 2001; Weedon-Fekjær et al., 2014; Yen et al., 2003) (**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 (Research Council of Norway, 2015).

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 er ikke aktuell som screeningmetode i Mammografiprogrammet, selv ikke hos kvinner med innsatt brystprotese.

Kvinner med arvelig økt risiko for brystkreft

Ved mistanke om arvelig økt risiko for brystkreft, 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 [Error: Reference source not found](#) [Error: Reference source not found](#)).

Tabellariske oversikter over kontrollanbefalingene finnes under pkt. [Error: Reference source not found](#). (Oversikt over anbefaling for bruk av billeddiagnostikk ved arvelig kreft).

Kvinner operert for brystkreft/DCIS

- Det anbefales mammografikontroller både etter brystbevarende kirurgi (BCT) og etter mastectomi (ablatio), se kapittel 11 for anbefalt kontrollopplegg.

Kvinner som har fått påvist epitelhyperplasier med atypi eller LCIS

For kontrollopplegg hos kvinner som har fått påvist epitelhyperplasier med atypi eller LCIS, vises det til oversikt i Kirurgikapitlet (Oversikt over behandlings- og kontrollforslag ved DCIS og pleomorf/florid LCIS: [Brystkreft - handlingsprogram - Helsebiblioteket](#)) og oversikt over tiltak og bildekontroll for B3 lesjoner i Diagnostisering og utredningskapitlet.

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 (Mulder et al., 2020). Denne risiko øker med tiden etter strålebehandling og ser ut til å vedvare livet ut. Detaljer om dette står i underkapittel «[Seneffekter etter stråleterapi](#)» i [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer](#).

På bakgrunn av dette anbefales tidlig diagnostikk til kvinnelige kreftoverlevende 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 brysttetthet i svaret slik at tilbudet kan justeres ved behov.

Anbefaling:

- Disse kvinnene skal ha tilbud om årlig billediagnostikk 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 brysttetthet 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.

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.

Oppfølging av transseksuelle personer

Transpersoner har økt risiko for brystkreft i forhold til cisseksuelle menn (de Blok et al., 2019). 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) (Clarke et al., 2021).

- Broeders, M., Moss, S., Nystrom, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., . . . Paci, E. (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *Journal of medical screening*, 19 Suppl 1, 14–25. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012078>
- Clarke, C. N., Cortina, C. S., Fayanju, O. M., Dossett, L. A., Johnston, F. M., & Wong, S. L. (2021). Breast Cancer Risk and Screening in Transgender Persons: A Call for Inclusive Care. *Annals of surgical oncology*, Jun 7 [epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10217-5>
- de Blok, C. J. M., Wiepjes, C. M., Nota, N. M., van Engelen, K., Adank, M. A., Dreijerink, K. M. A., . . . den Heijer, M. (2019). Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*, 365, l1652. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1652>
- Duffy, S. W., Tabár, L., Yen, A. M., Dean, P. B., Smith, R. A., Jonsson, H., . . . Chen, T. H. (2020). Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*, 126(13), 2971–2979. <https://doi.org/10.1002/cncr.32859>
- Gøtzsche, P. C., & Nielsen, M. (2011). Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD001877.
- Hofvind, S., Ursin, G., Tretli, S., Sebuødegård, S., & Møller, B. (2013). Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*, 119(17), 3106–3112. <https://doi.org/10.1002/cncr.28174>
- IARC. (2002). *Breast cancer screening* (IARC Handbooks of cancer prevention volume 7). Lyon: IARC Press.
- Independent U. K. Panel on Breast Cancer Screening. (2012). The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 380(9855), 1778–1786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61611-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61611-0)
- Mulder, R. L., Hudson, M. M., Bhatia, S., Landier, W., Levitt, G., Constine, L. S., . . . Oeffinger, K. C. (2020). Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. *Journal of clinical oncology*, 38(35), 4194–4207. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00562>
- Njor, S., Nystrom, L., Moss, S., Paci, E., Broeders, M., Segnan, N., & Lynge, E. (2012). Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of

- incidence-based mortality studies. *Journal of medical screening*, 19 Suppl 1, 33–41.
<https://doi.org/10.1258/jms.2012.012080>
- Njor, S. H., Schwartz, W., Blichert-Toft, M., & Lynge, E. (2015). Decline in breast cancer mortality: how much is attributable to screening? *Journal of medical screening*, 22(1), 20–27. <https://doi.org/10.1177/0969141314563632>
- Nystrom, L., Andersson, I., Bjurstam, N., Frisell, J., Nordenskjold, B., & Rutqvist, L. E. (2002). Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*, 359(9310), 909–919.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08020-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08020-0)
- Research Council of Norway. (2015). *Research based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program: final report*. Oslo: Research Council of Norway. Hentet fra
<https://www.regjeringen.no/contentassets/444d08daf15e48aca5321f2cefaac511/mammografirapport-til-web.pdf>
- Sebuødegård, S., Botteri, E., & Hofvind, S. (2020). Breast Cancer Mortality After Implementation of Organized Population-Based Breast Cancer Screening in Norway. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(8), 839–846.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djz220>
- Tabar, L., Vitak, B., Chen, H. H., Yen, M. F., Duffy, S. W., & Smith, R. A. (2001). Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*, 91(9), 1724–1731.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010501\)91:9<1724::aid-cncr1190>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010501)91:9<1724::aid-cncr1190>3.0.co;2-v)
- Weedon-Fekjær, H., Romundstad, P. R., & Vatten, L. J. (2014). Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ*, 348, g3701.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g3701>
- Yen, M. F., Tabar, L., Vitak, B., Smith, R. A., Chen, H. H., & Duffy, S. W. (2003). Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *European journal of cancer*, 39(12), 1746–1754.
[https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00260-0](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00260-0)

Pakkeforløp for kreft

Fra 1. januar 2015 ble Pakkeforløp for brystkreft innført.

Om pakkeforløp for brystkreft

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 ansvars plassering 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.

[Les mer om Pakkeforløp for brystkreft.](#)

Det er egne [Diagnoseveiledere](#) for inngang til pakkeforløp for kreft.

3.2. Pakkeforløp hjem for pasienter med kreft

Pakkeforløp hjem for pasienter med kreft skal bidra til å sikre god struktur og logistikk i helsetjenesten, samt sikre trygghet og forutsigbarhet for personer som lever med kreft eller etter endt kreftbehandling.

[Les mer om Pakkeforløp hjem for pasienter med kreft.](#)

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): (Pronzato et al., 1989); innen 21 dager hos ER negative: (Colleoni et al., 2000); innen 44 dager: (Alkis et al., 2011). To større studier fra første del av 2000-tallet har ikke funnet en slik sammenheng innenfor 12 uker etter kirurgi (Cold et al., 2005): n=7501; (Shannon et al., 2003): n=1161. Derimot viser en populasjonsbasert studie redusert overlevelse ved kjemoterapi gitt mer enn 12 uker etter kirurgi (Lohrisch et al., 2006): n=2594. Det er sannsynlig at tumorkarakteristika kan påvirke viktigheten av tidspunkt for oppstart av kjemoterapi innenfor de første 12 uker etter kirurgi. Det er publisert resultater fra en original studie og en meta-analyse som viser at det er signifikant dårligere overlevelse hos pasienter operert for trippel negativ brystkreft (TNBC) dersom adjuvant kjemoterapi starter >30 dager postoperativt (Morante et al., 2021; Zhan et al., 2018). Det er ikke vist samme reduserte overlevelse hos pasienter operert for HER2 positiv eller hormonreseptor positiv brystkreft. Videre viser data fra Norsk Brystcancerregister (NBCR) for 2017 at ved mange sykehus i Norge er det en median tid fra operasjon til start av kjemoterapi på over 40 dager (Kreftregisteret, 2018). 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 (Froud et al., 2000; Karlsson et al., 2011; Olivotto et al., 2009), men det er observert redusert overlevelse ved utsettelse ut over 20 uker (Olivotto et al., 2009).

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 (Hickey et al., 2006; Tsoutsou et al., 2009).

Det anbefales at alle behandlingsmodaliteter gjennomføres uten unødvendige ventetider. Samtidig vil det kirurgiske 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 strålebehandlingen 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.

Diagnostisering og utredning

Utredning ved mistanke om brystkreft

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 med uavklarte kuler/symptomer fra bryst 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 billediagnostikk (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 årsak, 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.

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 hormonpreparat
- 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)?

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 billediagnostiske 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.

Trippeldiagnostikk

Trippeldiagnostikk ved mistanke om brystkreft består av klinisk undersøkelse (utført av radiolog eller kirurg), billediagnostikk 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 billediagnostikk er negativ. Alle kreftsvulster skal som en hovedregel ha histologisk diagnose stilt ved grovnålsbiopsi eller vacumbiopsi før de opereres.

Klinisk undersøkelse ved BDS

For anamnese og klinisk undersøkelse, se pkt. .

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

Billeddiagnostikk

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 (se under) 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 (Harvey et al., 2016; Lehman et al., 2014). 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 (Harvey et al., 2016).

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 (Sechopoulos et al., 2008). Det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap medfører økt carcinogen effekt på kjertelvevet i brystet (Kopans, 2007). 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.

Det anbefales å benytte grovnålsbiopsi for å få sikrest mulig nålediagnostikk. Finnålsaspirasjons-cytologi (FNAC) er vanskelig å bedømme ved graviditet. Hvis FNAC benyttes er det viktig å informere patolog om at pasienten er gravid.

Kvinner med silikonimplantat 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. [Error: Reference source not found](#).

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 malignitetssuspekter 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. [4.6.1](#).

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.

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 (Gonzalez et al., 2014; Houssami et al., 2013; Peters et al., 2011; Sakakibara et al., 2008; Turnbull et al., 2010). Foreløpig anbefaler man derfor preoperativ MR for utvalgte pasientgrupper (Mann et al., 2015). 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 (Mann et al., 2010), 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 (Marinovich et al., 2013a; Marinovich et al., 2013b) (primærundersøkelse samt kontroll av behandlingseffekt og planlegging av brystbevarende kirurgi)
 - Kjent arvelig risiko for brystkreft med genfeil
- Ved neoadjuvant behandling (Marinovich et al., 2012): 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. Malignitetssuspekterte tilleggssfunn 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. [Error: Reference source not found](#).

Utførelse.

MR bryst utføres som en multiparametrisk protokoll bestående av T2-vektet serie, diffusjon og dynamisk T1 vektet serie før og etter iv kontrast (Baltzer et al., 2020; Friedrich, 1998; Mann et al., 2008).

T2- vektete bilder øker spesifisiteten til å skille mellom maligne og benigne lesjoner, kartlegging av lymfeknuter og perifokalt ødem (Friedrich, 1998). DWI-bilder kan bidra til å skille maligne og benigne lesjoner og in situ fra invasiv sykdom samt brukes til responsevaluering av neoadjuvant terapi (Mann et al., 2008).

T1- vektet serie med dynamisk kontrastopptak er den viktigste serien for deteksjon av kreftsvulster og kan utføres med eller uten fettsuppresjon. Anbefalt dose av Gadoliniumkontrast er 0,1 mmol/kg (Friedrich, 1998; Mann et al., 2008). Etter tomserie anbefales raske repeterte serier i 5-7 minutter etter kontrastinjeksjon. Subtraksjonsbilder fra pre- og post kontrast serier anbefales og er nyttig også ved bruk av fettsuppresjon (Friedrich, 1998). De fleste brystkreftsvulster lader mest på tidlige post-kontrastserier. MR bør kunne påvise alle kontrastladende cancere som er ≥ 5 mm. For mer detaljer om sekvenser henvises til referansene (Baltzer et al., 2020; Friedrich, 1998; Mann et al., 2008).

Kontrastopptak i brystvev hos premenopausale kvinner varierer gjennom menstruasjonssyklus og MR bryst bør derfor ideelt utføres mellom dag 5- 12 etter start av menstruasjonssyklus (Friedrich, 1998). Ved staging av brystkreft tar man ikke hensyn til dette.

Tomosyntese i klinisk brystdiagnostikk

Tomosyntese er en videreutvikling av digital mammografi som de siste årene har blitt introdusert i klinisk praksis (Cardoso et al., 2019; Sardanelli et al., 2017). Mammografiapparater fra ulike leverandører har teknisk litt forskjellige løsninger (Michell et al., 2018). Det er derfor viktig at radiologen har god kjennskap til mammografiapparatene i sin avdeling, relevante forskningsresultater og hvordan teknikkene best kan benyttes.

Tomosyntese gir en kvasi-3D fremstilling av brystet. Røntgenrøret beveger seg i en bue over brystet mens det blir tatt flere lav-dose bilder som senere blir rekonstruert til en serie av tynnsnittbilder gjennom brystet. Tomosyntese kan redusere problemet med overlapp av kjertelvev og er nyttig for avklaring av patologiske funn ved 2D mammografi (Chong et al., 2019; Ko et al., 2021). Tomosyntese kan gi bedre karakteristikk av et mammografifunn enn 2D mammografi, og er mer nøyaktig i å vurdere størrelse av et mammografifunn og om det er multifokalitet. Hvis tomosyntese viser kalk, kan det fortsatt være behov for 2D bilder og/eller konbilder med forstørrelse som gir bedre oppløsning. Kvasi-3D informasjon gjør det enklere å lokalisere en lesjon i brystet enn tilfellet er ved 2D mammografi.

På nye mammografiapparat kan man også rekonstruere syntetiske 2D bilder ut fra rådatabildene. Hvis man har apparat der de syntetiske bildene er av god nok kvalitet, er det dermed mulig å erstatte 2D mammografi med tomosyntese + syntetisk mammografi. Dette er en løsning som kan gi en enklere arbeidsflyt for klinisk henviste pasienter der færre har behov for ekstra undersøkelser.

Mammografiapparat fra noen leverandører har mulighet for tomosynteseveiledet biopsi/merking, noe som kan forenkle prosedyren i forhold til stereotaktisk veiledet biopsi/merking, da man ikke er avhengig av å lokalisere lesjonen på to stereobilder.

Kontrastmammografi

Kontrastmammografi (Contrast Enhanced Digital Mammography CEDM) bruker intravenøs injeksjon av jodholdig kontrastvæske for å påvise neoangiogenese i maligne svulster (Jochelson et al., 2021). Den biologiske bakgrunnen for kontrastoppladning og farmakokinetikken er den samme som ved MR. I motsetning til MR mangler imidlertid kontrastmammografi tredimensjonal og dynamisk

informasjon. Kontrastvæsken skilles ut renalt og man må ta samme hensyn som ved andre undersøkelser som bruker jodholdig kontrast (allergi/nyrefunksjon). Kontrastmammografi er en dual energi røntgenundersøkelse som utføres med det samme apparatet som mammografi og kan kombineres med tomosyntese og 2D-mammografi i samme kompresjon. Stereotaktisk/tomosyntese-veiledet biopsi basert på tomosyntese kan ofte være mulig. En kontrastmammografi-veiledet biopsi er utviklet, eller er under utvikling hos de store mammografi-leverandører. Studieresultater viser at sensitivitet og spesifisitet ved CEDM er tilnærmet sammenlignbar med MR bryst uten kontrastdynamikk. Dynamisk MR med kontrast viser bedre resultater enn CEDM, mens tomosyntese og mammografi alene har klart lavere sensitivitet og spesifisitet enn CEDM (Fallenberg et al., 2017; Petrillo et al., 2020; Zhu et al., 2018). CEDM viser også en god korrelasjon med prognostiske faktorer (Vasselli et al., 2022). CEDM kan bidra til en økt diagnostisk sikkerhet ved utredning av mulig brystkreft. Dette gjelder spesielt hos kvinner med tette bryst der kontrastmammografi er en bra problemløser. I situasjoner der utbredelse av cancerforandringer er usikker kan CEDM gi en bedre angivelse av utbredelse enn tomosyntese og mammografi, og således bidra til at korrekt behandling kommer raskere i gang (Skaane, 2022). I to små studier som evaluerte CEDM i sammenheng med kontroll av neoadjuvant terapi ble det observert god korrelasjon med MR i evaluering av terapieffekt, og en bedre sensitivitet og spesifisitet for påvisning av komplett remisjon (Iotti et al., 2017; Patel et al., 2018). Kontrastmammografi bør kun erstatte MR der det foreligger kontraindikasjoner mot MR (for eks. klaustrofobi, overvekt, cholea-implantat).

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 (Wallis et al., 2007).
- 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 biopsimaterialet 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.

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.

Cystepunksjoner

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

Grovnålsbiopsi

- Grovnålsbiopsi er en nåleprøve der man tar ut en eller flere små vevssylindere fra aktuelle lesjoner 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).

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.

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 billediagnostikk. Det er også gunstig å merke huden med tusj rett over aktuelle områder.
- 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 kirurgiske 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).

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 sylindربیpsi. Ved store tumores/T4 med indikasjon for neoadjuvant behandling, bør histologisk gradering gjøres.

Sylindربیpsi 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 [Error: Reference source not found](#) om sarcomatoide svulster).

Mucinøse lesjoner kan være svært cellefattige og ha lavgradig atypi.

Premaligne forandringer i brystet

Introduksjon:

Brystlesjoner med usikkert malignitetspotensial (B3-lesjoner) består av en rekke forandringer med ulik risiko for oppgradering til malignitet ved eksisjon. Diagnostisering og behandling er komplisert fordi B3-lesjoner utgjør en heterogen gruppe med eller uten histopatologisk atypi. B3-lesjoner inkluderer blant annet atypisk duktal hyperplasi (ADH), flat epitelial atypi (FEA), lobulær neoplasia (LN) (som lobulært carcinoma in situ, (LCIS) og atypisk lobulær hyperplasi (ALH)), papillom, radiært arr, og phyllodestumor (PT). Forbedringer i bildeveiledede eksisjoner, som vakuum assistert eksisjon (VAE), kan i enkelte tilfeller gjøre det mulig for kvinner å unngå kirurgisk eksisjon, dersom eksisjon er indisert. Dette kapitlet er basert på de europeiske retningslinjene (Rubio et al., 2024), den europeiske konsensuskonferansen (Elfgén et al., 2023) samt de britiske retningslinjene (Pinder et al., 2018).

VAB/VAE

Vakuumassistert biopsi/eksisjon (VAB/VAE), under radiologisk veiledning, er et kostnadseffektivt og pasientvennlig minimalt invasivt alternativ til kirurgisk biopsi for å oppnå et større vevsvolum til histologisk vurdering enn sylindربیpsi. Metoden kan benyttes både til diagnostisk prøvetaking (VAB) og til fjerning av lesjoner (VAE). Ved større lesjoner, som ikke lar seg fjerne fullstendig ved VAE, bør det tilstrebes uttak av en vevsmengde tilsvarende kirurgisk åpen biopsi (omtrent 4 g), dog avhengig av lesjonens størrelse og vevstype (Pinder et al., 2018).

Radiologiske og kliniske kontroller av B3 lesjoner.

Hverken de europeiske (Rubio et al., 2024) eller de britiske (Pinder et al., 2018) retningslinjene gir konkrete anbefalinger om bildeveiledede kontroller av B3-lesjoner. Ifølge en publikasjon fra 2022 (Hennessy et al., 2022) er rutinemessig oppfølging ikke nødvendig etter kirurgisk eksisjon av B3-lesjoner. Andre publikasjoner viser til at bildeveiledede kontroller er nyttig etter VAE (Elfgén et al., 2024). Behovet for kontroller av ferdigbehandlede B3-lesjoner kan, ved behov, vurderes individuelt ved tverrfaglig MDT-møte. Vurderingen vil baseres på type B3-lesjon, alder, om vedkommende er i screeningalder, brystets tetthet, familiehistorie med brystkreft, samt andre relevante risikofaktorer. I tilfeller hvor radiologiske kontroller vurderes nødvendig kan anbefalinger i tabellen være veiledende. Kliniske kontroller etter behandling av B3-lesjoner er i utgangspunktet ikke nødvendig.

Atypisk duktal hyperplasi (ADH)

ADH defineres som et lite fokus av lavgradig, intraduktal epitelproliferasjon som ikke overstiger 2 mm. Oppgraderingsrate av ADH til DCIS eller invasiv kreft etter nålebiopsi er rapportert å variere betydelig, med estimater mellom 5% og 50%. Utbredelsen av ADH er avgjørende for å skille mellom ADH og DCIS, og det er viktig å ta ut tilstrekkelig vev for en sikker diagnose. Det anbefales en større vevsprøve, enten med VAE eller åpen biopsi (Schiaffino et al., 2020).

På mammografi er ADH gjerne assosiert med grupperte forkalkninger, eller asymmetriske tettheter. På ultralyd og MR er ADH ofte uspesifikke funn.

Anbefaling:

- Ved ADH, diagnostisert med nålebiopsi i en bildediagnostisk synlig lesjon, er kirurgisk eksisjon det foretrukne alternativet
- VAE kan vurderes hvis lesjonen er radiologisk mindre enn 15 mm i størrelse

Lobulær neoplasi (LN): Lobulært karsinom in situ (LCIS) og atypisk lobulær hyperplasi (ALH)

Lobulær neoplasi (LN) er klassifisert av WHO som enten klassisk LCIS eller atypisk lobulær hyperplasi (ALH). Pleomorf LCIS og florid LCIS betraktes derimot som sammenlignbare med DCIS, og regnes ikke som B3 lesjoner.

Oppgraderingsraten til malignitet for LN varierer i litteraturen fra 0–40% (Elfgren et al., 2023; Rubio et al., 2024). En metaanalyse av 16 studier rapporterte at risikoen for oppgradering til malignitet etter sylindربيopsi med funn av LN var 3,1% (2,5% for ALH og 5,8% for LCIS) (Shehata et al., 2020).

LCIS og ALH er vanligvis ikke synlig på mammografi, og er ofte et tilfeldig funn.

Anbefalinger

- Klassisk LCIS uten radiologiske funn kan kontrolleres
- Ved LCIS med radiologiske funn etter nålebiopsi anbefales ytterligere vevsundersøkelser med kirurgisk eksisjon eller VAE
- ALH kan kontrolleres
- Florid LCIS og pleomorf LCIS er ikke B3-lesjoner og behandles som DCIS (King et al., 2015)

Flat epitelial atypi (FEA)

WHO-klassifiserer FEA som en sylindercellelesjon med atypi (WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. 2019. <https://publications.iarc.fr/581>). FEA vises vanligvis på mammografi som grupperte amorfe forkalkninger og på ultralyd som en uregelmessig hypoekkoisk masse (Solorzano et al., 2011).

For ren FEA er risikoen for lokalresidiv og progresjon til karsinom lav. Dersom FEA er assosiert med andre lesjoner som f.eks. ADH, DCIS og LN, bør risikoen forbundet med lesjonen vurderes i henhold til lesjonen med høyest risiko (Ferre et al., 2022).

Anbefalinger

- FEA diagnostisert ved nålebiopsi (både sylindربيopsi og VAB), uten assosiasjon til andre lesjoner, kan kontrolleres (se tabell), dersom patologifunnet er i samsvar med bildediagnostikk

- FEA i assosiasjon til andre lesjoner som ADH eller LCIS bør behandles og kontrolleres i henhold til lesjonen med høyest risiko

Radiært arr (RS) og komplekse skleroserende lesjoner (CSL)

RS og CSL er ifølge WHO-klassifikasjonen den samme forandringen. RS/CSL sees typisk på mammografi og tomosyntese som områder med arkitekturforstyrrelse eller som stjerneformede lesjoner med et radiolusent senter. Assosierte mikroforkalkninger er vanlige. Små RS/CSL kan noen ganger være et tilfeldig histologisk funn i biopsier. Radiologisk utseende ved ultralyd, mammografi og tomosyntese er variabelt, og kan ligne maligne lesjoner. MR kan i mange tilfeller brukes for å utelukke underliggende invasiv malignitet assosiert med RS/CSL på grunn av høy negative prediktive verdi (NPV). Den kan i mindre grad skille mellom RS/CSL med og uten atypi. Det er sparsomt med litteratur om rollen til kontrastmammografi denne sammenhengen.

Rapporterte data om oppgraderingsratene fra RS/CSL til DCIS eller invasiv karsinom varierer fra 0 til 40% (Pinder et al., 2018). Antall og størrelse på biopsiprøver påvirker graden av histopatologisk oppgradering ved kirurgisk eksisjon. RS/CSL-oppggraderingsratene er høyere hvis atypi er påvist i biopsien (Farshid et al., 2019).

Korrelasjonen mellom histologi og radiologi er nøkkelen i den endelige beslutningen om behandling.

Anbefalinger:

- RS/CSL uten påvist atypi diagnostisert ved sylindربیopsi kan behandles med VAE eller kirurgisk eksisjon
- RS/CSL uten atypi diagnostisert ved VAB kan kontrolleres hvis MDT konkluderer med at nok materiale er undersøkt
- RS/CSL med atypi øker risikoen for oppgradering til invasiv cancer. I slike tilfeller anbefales kirurgisk eksisjon, men VAE kan vurderes.

Papillomer

Et papillom er en lesjon med papillær arkitektur bestående av fibro-vaskulære kjerner. Lesjonen kan være heterogen, DCIS og ADH kan forekomme samtidig. Ved atypi anbefales eksisjon.

Papillomer påvises oftest med ultralyd. Solitære lesjoner ligger ofte retroareolært eller sentralt, men kan forekomme overalt i brystet. Ultralyd viser vanligvis en veldefinert masse med eller uten cystiske komponenter eller en liten masse i en utvidet melkegang. Papillomer kan vises på mammografi som utvidede melkeganger, en veldefinert retroareolær masse eller grupper med mikroforkalkninger. Papillom kan foreligge selv om mammografi er normal.

Atypi er den sterkeste prediktoren for oppgradering av et papillom til in situ eller invasivt karsinom. Andre prediktive faktorer for oppgradering er: Radiologisk suspekt utseende, blodig sekresjon, radiologisk-patologisk diskordans, perifer lokalisering, palpabel masse, mikroforkalkninger og lesjonsstørrelse over 1 cm (Ahn et al., 2018).

Anbefaling:

- Symptomfrie papillomer uten atypi fjernes eller kontrolleres
- Symptomatiske papillomer uten atypi fjernes med VAE eller åpen eksisjon
- Papillomer med atypi anbefales fjernet ved kirurgisk eksisjon
- Papillomatose/multiple papillomer: Radiologisk kontroll (se tabell)

Fibroepiteliale lesjoner (FEL)

Fibroepiteliale lesjoner (FEL) består av både epiteliale og stromale komponenter, og inkluderer vanlige fibroadenomer samt den sjeldnere forekommende phyllodestumoren (PT). Det kan være utfordrende å skille cellerike fibroadenomer fra PT ved sylindربیopsi. Forskjellen mellom borderline og malign PT ser ut til å være tydelig (Elfgren et al., 2023). Enkelte retningslinjer anbefaler eksisjon av fibroadenomer over 3 cm for å utelukke PT, mens andre ikke støtter denne anbefalingen. Det synes å være økende enighet om at veksthastigheten til fibroadenomer kan være et mer hensiktsmessig kriterium for eksisjon. Ved lesjoner der avgrensningen til PT er usikker, anses fjerning av hele lesjonen som det beste alternativet (Bishr et al., 2025; Elfgren et al., 2023; Mousa-Doust et al., 2022; Rubio et al., 2024).

Anbefaling:

- Et klassisk fibroadenom < 3cm trenger ingen videre oppfølging eller kontroll, dersom >3 cm kan kirurgisk eksisjon vurderes
- Phyllodestumor bør fjernes kirurgisk og det bør etterstrebes frie marginer
- Ved borderline og malign phyllodestumor bør sarkomgruppe involveres

Oversikt

B3 lesjon	Oppgraderingsrate	Anbefalt tiltak etter nålebiopsi	Bildekontroll
Atypisk dukтал hyperplasi (ADH)	5–50% (22%)	kir. Eksisjon foretrekkes <15mm: VAE* mulig	²
Lobulær neoplasi (LN)	6-22 %	Tilfeldig funn: ingen	²
		Bildefunn: VAB/VAE/kirurgi	
Flat epitelial atypi (FEA)	0–5%	ingen	2 (ingen hvis fjernes.)
Radiært arr (RS) og komplekse skleroserende lesjoner (CLS)	1–10%	VAE* eller kir. eksisjon	¹
Solitært papillom	<10%	Symptomatisk eller atypi: VAE eller kir. eksisjon Asymptomatisk uten atypi :VAE eller kontroll (disk. MDT)	Ingen (hvis fjernet) ² (hvis ikke fjernet)
Papillomatose	3-10%	ingen	²
Fibroepiteliale lesjoner (FEL)	37% (FA# til PTα)	Benignt PT: komplett kir. eksisjon	Ingen
		Klassisk FA>3cm: vurdere kir. eksisjon	Ingen (hvis fjernet)

Tabell 2 oppgraderingsratene for forskjellige B3-lesjoner (Elfgren et al., 2023; Rubio et al., 2024)(Elfgren et.al. 2023 og Robio et al 2024, Rella et al 2022)

*VAE = vakuumassistert eksisjon

#FA = fibroadenom

°PT = phyllodes tumor

Bildekontroll:

1. Kan kontrolleres i Mammografiprogrammet, men det anbefales diskusjon i MDT møte for beslutning
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.

Forkortelser:

Det brukes de mest brukte engelske forkortelser for å forenkle sammenligning med primærlitteraturen.

CNB	12G til 16G nålebiopsi (Core Needle Biopsi)
VAB	Vakuum Assister Biopsi
VAE	Vakuum Assistert Eksisjon
ADH	Atypisk Duktal Hyperplasi
LN	Lobulær Neoplasi
ALH	Atypisk Lobulær Hyperplasi
LCIS	Lobulær Carcinoma in Situ
cLCIS	Klassisk Lobulær Carcinoma in Situ
DCIS	Duktal Carcinoma in Situ
FEA	Flat epitel atypi (også kolumnal celle atypi)
RS/CSL	Radiær Arr / Kompleks Skleroserende Lesjon
PL	Papillær lesjon (f.e. papillom)
IDP	intraduktal Papillom
FEL	Fibroepitelial lesjon (Fibroadenom (FA), Phyllodes tumor(PT) og Sarkom)
PT	Phyllodestumor
FA	Fibroadenom

Ductalt carcinoma in situ (DCIS)

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

Forekomst

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

Fare for residiv

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

- Palpable enn for ikke-palpable DCIS svulster (Kerlikowske et al., 2003)
- DCIS grad 3 enn for DCIS grad 1 og 2 (Kerlikowske et al., 2003; MacDonald et al., 2005)
- Diffust utbredt enn for mikrofokale
- Hos yngre kvinner (Schouten van der Velden et al., 2006)

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 (Bijker et al., 2001; Fisher et al., 2001; Mokbel et al., 2006; Ottesen et al., 2000; Schwartz et al., 2000).

Reseksjonskanter

De fleste residiv kommer lokalt i nær tilslutning til det primære arret. Det er i litteraturen bred enighet om at frie reseksjonskanter er viktig for å hindre residiv, men antall mm på reseksjonsmarginene diskuteres (MacDonald et al., 2005; Mokbel et al., 2006; Schwartz et al., 2000). Det anbefales minst 2 mm mikroskopisk avstand fra DCIS (uten samtidig infiltrerende komponent i tumor) til nærmeste reseksjonskant mot omgivende mammaev for å ta høyde for histopatologisk usikkerhet i vurderingen av frie reseksjonskanter. Så kort avstand i definisjonen av fri reseksjonsrand forutsetter nøye histologisk undersøkelse.

Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft

Når brystkreftdiagnosen er verifisert er det viktig å identifisere pasienter som har primært inoperabel eller lokalavansert brystkreft hvor neoadjuvant behandling er aktuelt (se egen tabell for TNM-systemet og Stadiet-inndeling). 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.

Utredning av operabel brystkreftsykdom

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

Den *preoperative* utredning vil vanligvis begrense seg til:

- Mammografi og ultralyd 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.) 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

Utredning av inoperabel brystkreftsykdom/før neoadjuvant behandling eller på annet tidspunkt for å avklare residiv/metastaser

Hos kvinner med lokalavansert stadium ved diagnosetidspunktet, eller annen situasjon med høyere risiko for mer utbredt sykdom/metastaser eller symptomer/funn som kan gi mistanke om metastaser, - vil det være aktuelt med en mer omfattende utredning før man tar stilling til behandlingalternativer. Dette vurderes også for pasienter som er operable men som planlegges for neoadjuvant behandling. 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 kan følgende være aktuelt, hvor beslutning om type/omfang av metastasescreening kan påvirkes av risiko, komorbiditet, alder og tilgjengelighet:

- Mammografi og ultralyd begge bryst og UL ipsilateral aksille, eventuelt MR bryst (ved primærdiagnostikk/aktuell for lokalbehandling)
- CT Thorax/Abdomen/bekken (TAB)
- MR columna/bekken
- PET/CT
- Blodprøver
- Andre undersøkelser på individuelle indikasjoner
- Skjelettscintigrafi (har dårlig sensitivitet og bør benyttes mindre)

I utgangspunktet er følgende primærsituasjoner aktuelle for metastasescreening:

- Lokalavansert sykdom (cT3-4cN0-3 eller cT1-4cN2-3)
- HER2 positive pasienter med cN1 status
- Trippel negative pasienter med cN1 status
- Kan også vurderes for andre pasienter som planlegges for neoadjuvant behandling, - ved cT2cN1 stadium (avhengig av risikovurdering/ tumorstørrelse)

Aktuelle/primære undersøkelser ved grunnlag for god undersøkelse av forekomst og lokalisasjon av metastaser (høyrisikopasienter):

En av følgende:

- CT thorax/abdomen/bekken (TAB) + MR columna/bekken eller
 - FDG-PET/CT (spesielt dersom viktig for behandlingsvalg)(inkl CT med i.v. kontrast)
-
- Grunnlaget for bruk av FDG-PET/CT eller CT TAB + MR er gjennomgått med bakgrunn i nye oversikter over gjeldende anbefalinger og konsensus (Groheux et al., 2024; Vaz et al., 2024). I

tillegg er det gjennomgått av en arbeidsgruppe i regi av NBCG, [se rapport](#). Datagrunnlaget er ikke tilstrekkelig for direkte sammenligning av PET/CT med CT TAB + MR. Derfor kan det ikke gis generelle anbefalinger om bruk av det ene i forhold til det andre. Det vurderes at CT og MR er et godt primærvalg, uten at dette utelukker bruk av PET/CT i stedet. Vurderingen av bruk kan avhenge av kostnadsvurdering og tilgjengelighet på det enkelte sykehus. PET/CT kan gi tilleggsnytte ved inkonklusive funn, spesielt ved stor primærtumor og spredning til axillære lymfeknuter, dersom nærmere avklaring av utbredelse av regionale lymfeknutemetastaser vurderes å ha behandlingsmessig konsekvens. PET/CT har lavere sensitivitet ved «lavgradig» sykdom/infiltrerende lobulært carcinom.

4.11.3 Kardial utredning og monitorering hos pasienter som skal gjennomføre behandling med antracyclininneholdende kjemoterapi og/eller HER2-rettet behandling

Både antracyclininneholdende kjemoterapi og HER2-rettet behandling kan påvirke av hjertefunksjonen negativt. De nye retningslinjene til European Society of Cardiology er vurdert i forhold til hvilke anbefalinger som er sentrale ved brystkreft (Lyon et al., 2022). Følgende anbefales som utgangspunkt for pasienter som er kandidater for behandling med antracyclininneholdende kjemoterapi og/eller HER2-rettet behandling, for å forebygge utvikling av hjertesvikt:

- EKG og BT på alle pasienter før oppstart behandling
- Videre utredning avhengig av risiko:
 - Høyrisikopasient defineres som en av følgende: anamnestisk hjertesykdom (eks. tidligere hjerteinfarkt, hjertesvikt etc); tidligere kreftbehandling med kardiotoxiske medikamenter; alder ≥ 80 år; eller kombinasjonen av alder 65-79 år, hypertensjon, kronisk nyresykdom og diabetes
 - Lavere risikopasienter: Øvrige

Ved indikasjon for antracyclininneholdende kjemoterapi i adjuvant situasjon:

- Høyrisikopasient
 - EKKO ved baseline
 - Kardiolog vurderer behov for å rekvirere hjertemarkører, evt andre tiltak
 - EKKO etter avsluttet behandling (innen 12 mnd), evt under behandling dersom kardiolog vurderer behov
- Pasient med lavere risiko
 - EKKO ved baseline dersom HER2 positiv med indikasjon for påfølgende HER2-rettet behandling
 - Øvrige: ikke generelt grunnlag for EKKO eller andre undersøkelser

Ved indikasjon for antracyclininneholdende kjemoterapi i metastatisk situasjon:

- De samme anbefalinger som over gjelder som utgangspunkt, men behov/indikasjon kan variere i det enkelte tilfelle.

- Dersom høyere kumulativ antracyklindose er gitt, **kfr punkt 13.4.**

Ved indikasjon for HER2-rettet behandling:

- Adjuvant situasjon:
 - EKKO før oppstart av behandlingen
 - EKKO hver 3 mnd til behandlingen avsluttes
 - EKKO etter avsluttet behandling vurderes av kardiolog
 - For ytterligere omtale av kardiale forhold og anbefalinger før og under bruk av HER2-rettet behandling **se punkt 7.5.3.**
- Metastatisk situasjon:
 - Dersom EKKO us hver 3. mnd er normal/stabil første året, kan EKKO tas hver 6. mnd fra og med det 2. året

Kan MUGA erstatte EKKO?

EKKO anbefales. MUGA bør kun erstatte EKKO ved kapasitetsmessige begrensninger på EKKO. MUGA gir økt strålebelastning og er en mindre god undersøkelse.

Patologidiagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft

Typebestemmelse: Faggruppen for mammapatologi anbefaler at klassifikasjon og terminologi for mammakarsinomer følger WHO's anbefallinger (Brierley et al., 2017). 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 duktulobulær 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 sylindربیopsi) 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 WHO's 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 lymfogen og hematogen. Det er gode holdepunkter for at tidlig diagnostikk og behandling reduserer risikoen for spredning begge veier. Den kirurgiske behandlingen er i prinsippet lik for alle invasive karsinomer (kfr Kirurgi). De viktigste etablerte prognostiske faktorer er tumorstørrelse, histologisk grad, og tilstedeværelse og omfang av axillære lymfeknutemetastaser. Disse faktorer, sammen med hormonreseptorstatus, HER2 status og proliferativ aktivitet i tumor, danner i dag det viktigste grunnlaget for om pasienten skal tilbys adjuvant behandling.

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 vaktpost-lymfeknutene 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.

Ved undersøkelse av lymfeknuter etter gjennomgått neoadjuvant behandling kan det være vanskelig å fastslå om det foreligger resterende tumorvev i tillegg til funn av regressive forandringer. Bruk av IHC bør overveies; dette er et felt som diskuteres.

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) (Aziz et al., 2017). Det er ikke internasjonal konsensus om dette.

Preparatene håndteres og vurderes i tråd med siste WHO-klassifikasjon (2019), og DNPs veileder i Biopsibesvarelse (siste utgave). Se også DNP's [nettside](#).

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.

ER/PR bør gjentas på operasjonspreparatet hvis ER 1-9% i preoperativ biopsi.

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 membranfarging foreligger i >10 % av tumorcellene.

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

Norsk Patolgiforening har også laget [nye retningslinjer for HER2-low analyse](#), som er relevant ved behandling med trastuzumab deruxtecan ved HER2 score 1+/2+.

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.

Det anbefales at en forholder seg til følgende retningslinjer i henhold til oppdatering fra ASCO (Wolff et al., 2018) og britiske retningslinjer (Rakha et al., 2015):

HER 2 negativ:	Dersom HER2/CEP17 ratio <2.0 <u>OG</u> gjennomsnittlig antall HER2 signaler er <4 .
HER2 positiv:	Dersom HER2/CEP17ratio er 2.0 eller høyere <u>ELLER</u> 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 <u>ELLER</u> 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 ([Mammapatologi \(legeforeningen.no\)](http://Mammapatologi.legeforeningen.no)).

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. Telling 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.

Telling 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 overensstemmelse 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 [Error: Reference source not found](#)).

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 mm² (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:

Dersom aktuelt å behandle med atezolizumab: Det skal anvendes PD-L1 antistoff klon SP142. Tonsillevev anbefales som positiv kontroll, dette viser positivitet særlig i kimsentre. Epitelceller i krypteepitelet 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.

Dersom aktuelt å behandle med pembrolizumab: Dersom det er aktuelt å behandle med pembrolizumab benyttes et annet PD-L1 antistoff (22C3 PharmDx) og et annet scoringssystem (CPS = Combined Positive Score). Med dette antistoffet farges ofte både tumorceller og leukocytter positivt, og CPS score er bestemt av antall positive tumorceller pluss lymfocytter og makrofager, delt på totalt antall tumorceller. PD-L1 status (mht pembrolizumab-behandling i trippel-negativ brystkreft) er positiv hvis $\geq 10\%$. Det vises til metodebeskrivelse for CPS score beregning hos produsenten (Agilent DAKO).

Dersom andre PD-1/PD-L1 hemmere (enn atezolizumab og pembrolizumab) planlegges benyttet i behandlingen må PD-L1 analysen også være den som er anbefalt ved bruk av det spesifikke medikament.

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 punktvis formatet (i fritekst) i diagnosefeltet. Der er rom for nyanser der dette er faglig nødvendig i forhold til behandling og oppfølging.

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 mm² (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, mikrobefr. med diagnostiske kriterier, supplerende undersøkelser, vurdering med nyanseringer og differensial-diagnostiske 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 remisenummer, 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 noder (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).

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

Gjengitt fra Brierley et al. (2017). Med tillatelse fra John Wiley and Sons i 2024.

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

Gjengitt fra Brierley et al. (2017). Med tillatelse fra John Wiley and Sons i 2024.

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 tumorstørrelse. Det samme gjelder ved tumor med direkte innvekst i hud men <u>uten</u> ødem, ulcerasjon eller makroskopisk satellitt tumorknute)
T4c	Både T4a og T4b
T4d	Inflammatorisk carcinom

Gjengitt fra Brierley et al. (2017). Med tillatelse fra John Wiley and Sons i 2024.

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 billeddiagnostisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mammae interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N2a	Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer

N2b	Klinisk eller billediagnostisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mammae interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N3	Ipsilateral spredning til infraclaviculære lymfeknuter, eller spredning til klinisk eller billediagnostisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser, eller ipsilateral spredning til supraclaviculære lymfeknuter med eller uten axillære, eller mammae interna lymfeknutemetastaser
N3a	Klinisk påvisbare ipsilaterale infraclaviculære lymfeknutemetastaser
N3b	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
N3c	Klinisk påvisbare ipsilaterale supraclaviculære lymfeknutemetastaser

Gjengitt fra Brierley et al. (2017). Med tillatelse fra John Wiley and Sons i 2024.

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 immunhistokjemisk undersøkelse for påvisning av tumorcelleansamlinger ≤0.2 mm
pN0(i-)	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ immunhistokjemisk analyse
pN0(i+)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv immunhistokjemisk analyse, men ingen tumorcelleansamlinger >0.2 mm
pN0(mol-)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ molekylær undersøkelse (rt-pcr)
pN0(mol+)	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv molekylær undersøkelse (rt-pcr)
pN1mi	Mikrometastase > 0.2 ≤ 2.0 mm i største diameter
pN1	Metastase til 1–3 axillære lymfeknuter og/eller mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN1a	Metastase til 1–3 axillære lymfeknuter
pN1b	Mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN1c	Metastase til 1–3 axillære lymfeknuter og mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
pN2	Metastase til: • 4–9 axillære lymfeknuter, eller klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastaser(r)
pN2a	Metastase til 4–9 axillære lymfeknuter (største metastase > 2.0 mm)
pN2b	Metastase til klinisk eller billediagnostisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastaser
pN3	Metastase til: • ≥10 axillære lymfeknuter, eller infraclaviculære lymfeknuter, eller • klinisk eller billediagnostisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknute(r)

	med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller • 4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk eller makroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute(r) men ikke klinisk eller billediagnostisk 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 billediagnostisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller • metastase til ≥4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk eller makroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute(r) men ikke klinisk eller billediagnostisk påvisbar
pN3c	Metastase til ipsilaterale supraclaviculære lymfeknute(r)

* NB! Metastase til intramammær lymfeknute rubriseres som axillær lymfeknutemetastase, og kan opereres med 1 SN med frysesenitt, kfr. kap. 5.2.5.

Gjengitt fra Brierley et al. (2017). Med tillatelse fra John Wiley and Sons i 2024.

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

Gjengitt fra Brierley et al. (2017). Med tillatelse fra John Wiley and Sons i 2024.

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

Dette avsnittet omhandler ikke testing for killellemutasjoner 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 (Fribbens et al., 2016; Razavi et al., 2018). 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 (Fribbens et al., 2016). Elacestrant er et annet antiøstrogen (SERD) medikament som har vist bedre effekt ved ESR1 mutasjoner (Bardia et al., 2024) (Se omtale under 13.3).

Aktivering av PI3K-Akt-mTOR signalveien er en kjent resistensmekanisme ved endokrin terapi (Baselga, 2011). 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 (Dickler et al., 2018), buparlisib (Baselga et al., 2017) og alpelisib (Andre et al., 2019), ved HR positiv, HER2 negativ metastatisk brystkreft. Fra 1/7-22 ble [alpelisib innført av Beslutningsforum til bruk i Norge](#), ved HR positiv, HER2 negativ metastatisk brystkreft, etter forutgående endokrin behandling (se omtale under 13.3 og anbefalinger under 13.3.2). 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 (Kim et al., 2017; Schmid et al., 2020). En ny studie viser at for hormonreseptor positive HER2 negative pasienter med endringer i PIK3CA, PTEN, eller AKT signalveiene øker AKT hemmeren capivasertib effekten av fulvestrant (Turner et al., 2023) (Se omtale under 13.3).

FGFR mutasjoner, hovedsaklig amplifikasjoner, forekommer også ved brystkreft (Giltane et al., 2017; Turner et al., 2010), kanskje i opp mot 18 % av svulstene (Helsten et al., 2016). Tilstedeværelse av slike mutasjoner testes som terapeutisk angrepspunkt (Musolino et al., 2017), men det er behov for flere avklarende studier.

HER2 mutasjoner som oppstår under behandling kan medføre resistens mot endokrin terapi (Nayar et al., 2018) ved HR positiv, HER2 negativ brystkreft, men kan også medføre resistens mot tyrosin kinasehemmeren lapatinib (men ikke neratinib) ved HER2 positiv brystkreft (Bose et al., 2013). Videre kan trunkerende mutasjoner i HER2 medføre at det ekstracellulære domenet av HER2 reseptoren er borte og dermed vil HER2 rettede antistoff være uvirksomme (Scaltriti et al., 2007). Således kan analyse for HER2 mutasjoner bli aktuelt før behandlingsbeslutninger.

NTRK genfusjon er svært sjelden forekommende ved brystkreft, men predikerer for effekt av TRK hemmere (Demetri et al., 2022; Forsythe et al., 2020). Entrectinib er godkjent av Beslutningsforum med tumoragnostisk indikasjon for pasienter med avansert kreftsykdom uten andre behandlingsalternativer. NTRK genfusjon er hyppig forekommende (93% av tilfellene) ved en sjelden undertype (<1%) av brystkreft; sekretorisk brystkreft (Cocco et al., 2018; Forsythe et al., 2020), slik at ved bruk av genpanel for å identifisere nye behandlingsmuligheter kan dette komme frem som en sjelden opsjon for pasienter med metastatisk brystkreft.

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 *BRCAness* (Rigakos et al., 2012; Turner et al., 2004). 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 (Telli et al., 2016; Tutt et al., 2018). 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 (Mateo et al., 2020; Moore et al., 2019). 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 (Le et al., 2017; Le et al., 2015). 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 (Staaf et al., 2019). 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 % (Kurata et al., 2020), og enda lavere dersom man studerte brystkreft av alle subtyper (Anbazhagan et al., 1999).

Ahn, S. K., Han, W., Moon, H. G., Kim, M. K., Noh, D. Y., Jung, B. W., . . . Ko, E. (2018). Management of benign papilloma without atypia diagnosed at ultrasound-guided core needle biopsy: Scoring system for predicting malignancy. *European journal of surgical oncology*, 44(1), 53–58.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.10.214>

Anbazhagan, R., Fujii, H., & Gabrielson, E. (1999). Microsatellite instability is uncommon in breast cancer. *Clinical cancer research*, 5(4), 839–844.

Andre, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., . . . Group, S.-S. (2019).

Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>

Aziz, S., Wik, E., Knutsvik, G., Klinge, T. A., Chen, Y., Davidsen, B., . . . Akslen, L. A. (2017). Extra-nodal extension is a significant prognostic factor in lymph node positive breast cancer. *PLoS ONE*, 12(2), e0171853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171853>

Baltzer, P., Mann, R. M., Lima, M., Sigmund, E. E., Clauser, P., Gilbert, F. J., . . . Le Bihan, D. (2020). Diffusion-weighted imaging of the breast-a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *European radiology*, 30(3), 1436–1450. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06510-3>

- Bardia, A., Cortés, J., Bidard, F. C., Neven, P., Garcia-Sáenz, J., Aftimos, P., . . . Kaklamani, V. (2024). Elacestrant in ER+, HER2- Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. *Clinical cancer research*, 30(19), 4299–4309. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-24-1073>
- Baselga, J. (2011). Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. *Oncologist*, 16 Suppl 1, 12–19. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-S1-12>
- Baselga, J., Im, S. A., Iwata, H., Cortes, J., De Laurentiis, M., Jiang, Z., . . . Campone, M. (2017). 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. *The Lancet. Oncology*, 18(7), 904–916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5)
- Bijker, N., Peterse, J. L., Duchateau, L., Julien, J. P., Fentiman, I. S., Duval, C., . . . van de Vijver, M. J. (2001). 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. *Journal of clinical oncology*, 19(8), 2263–2271. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2263>
- Bishr, M. K., Humphreys, A., Ahmed, M., Cox, K., Hughes, A., Isherwood, J., . . . Whisker, L. (2025). Contemporary management of phyllodes tumours of the breast: recommendations from the UK Association of Breast Surgery. *British journal of surgery*, 112(8), znaf152. <https://doi.org/10.1093/bjs/znaf152>
- Bose, R., Kavuri, S. M., Searleman, A. C., Shen, W., Shen, D., Koboldt, D. C., . . . Ellis, M. J. (2013). Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discovery*, 3(2), 224–237. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0349>
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (red.). (2017). *TNM: classification of malignant tumours* (8. utg.). Oxford; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., . . . Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Chong, A., Weinstein, S. P., McDonald, E. S., & Conant, E. F. (2019). Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice. *Radiology*, 292(1), 1–14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019180760>
- Cocco, E., Scaltriti, M., & Drilon, A. (2018). NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, 15(12), 731–747. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0>
- Demetri, G. D., De Braud, F., Drilon, A., Siena, S., Patel, M. R., Cho, B. C., . . . Rolfo, C. (2022). Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clinical cancer research*, 28(7), 1302–1312. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-3597>
- Dickler, M. N., Saura, C., Richards, D. A., Krop, I. E., Cervantes, A., Bedard, P. L., . . . Baselga, J. (2018). Phase II Study of Taselisib (GDC-0032) in Combination with Fulvestrant in Patients with HER2-Negative, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Clinical cancer research*, 24(18), 4380–4387. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0613>
- Elfgén, C., Leo, C., Kubik-Huch, R. A., Muenst, S., Schmidt, N., Quinn, C., . . . Varga, Z. (2023). Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Virchows Archiv*, 483(1), 5–20. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03566-x>
- Elfgén, C., Varga, Z., Breitling, K., Pauli, E., Schwegler-Guggemos, D., Kampmann, G., . . . Schrading, S. (2024). Long-Term Follow-Up of High-Risk Breast Lesions at Vacuum-Assisted Biopsy without Subsequent Surgical Resection. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 19(1), 62–72. <https://doi.org/10.1159/000533673>

- Fallenberg, E. M., Schmitzberger, F. F., Amer, H., Ingold-Heppner, B., Balleyguier, C., Diekmann, F., . . . Dromain, C. (2017). Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. *European radiology*, 27(7), 2752–2764. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4650-6>
- Farshid, G., & Buckley, E. (2019). Meta-analysis of upgrade rates in 3163 radial scars excised after needle core biopsy diagnosis. *Breast cancer research and treatment*, 174(1), 165–177. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5040-3>
- Ferre, R., & Kuzmiak, C. M. (2022). Upgrade rate of percutaneously diagnosed pure flat epithelial atypia: systematic review and meta-analysis of 1,924 lesions. *Journal of osteopathic medicine*, 122(5), 253–262. <https://doi.org/10.1515/jom-2021-0206>
- Fisher, B., Land, S., Mamounas, E., Dignam, J., Fisher, E. R., & Wolmark, N. (2001). Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Seminars in oncology*, 28(4), 400–418. [https://doi.org/10.1016/s0093-7754\(01\)90133-2](https://doi.org/10.1016/s0093-7754(01)90133-2)
- Forsythe, A., Zhang, W., Phillip Strauss, U., Fellous, M., Korei, M., & Keating, K. (2020). A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Therapeutic advances in medical oncology*, 12, 1758835920975613. <https://doi.org/10.1177/1758835920975613>
- Fribbens, C., O'Leary, B., Kilburn, L., Hrebien, S., Garcia-Murillas, I., Beaney, M., . . . Turner, N. C. (2016). Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 34(25), 2961–2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3061>
- Friedrich, M. (1998). MRI of the breast: state of the art. *European radiology*, 8(5), 707–725. <https://doi.org/10.1007/s003300050463>
- Giltneane, J. M., Hutchinson, K. E., Stricker, T. P., Formisano, L., Young, C. D., Estrada, M. V., . . . Arteaga, C. L. (2017). Genomic profiling of ER(+) breast cancers after short-term estrogen suppression reveals alterations associated with endocrine resistance. *Science translational medicine*, 9(402), eaai7993. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai7993>
- Gonzalez, V., Sandelin, K., Karlsson, A., Aberg, W., Lofgren, L., Iliescu, G., . . . Arver, B. (2014). Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World journal of surgery*, 38(7), 1685–1693. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2605-0>
- Groheux, D., Vaz, S. C., Poortmans, P., Mann, R. M., Ulaner, G. A., Cook, G. J. R., . . . Cardoso, F. (2024). Role of [¹⁸F]FDG PET/CT in patients with invasive breast carcinoma of no special type: Literature review and comparison between guidelines. *Breast*, 78, 103806. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103806>
- Harvey, J. A., Mahoney, M. C., Newell, M. S., Bailey, L., Barke, L. D., D'Orsi, C., . . . Haffty, B. G. (2016). ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 13(11s), e31–e42. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.09.022>
- Helsten, T., Elkin, S., Arthur, E., Tomson, B. N., Carter, J., & Kurzrock, R. (2016). The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clinical cancer research*, 22(1), 259–267. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3212>
- Hennessy, G., Boland, M. R., Bambrick, M., Crone, L., Lloyd, A., Abdelwahab, S., . . . Hill, A. D. (2022). Value of Long-term Follow-up in Surgically Excised Lesions of Uncertain Malignant Potential in the Breast - Is 5 Years Necessary? *Clinical breast cancer*, 22(7), 699–704. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.05.009>
- Houssami, N., Turner, R., & Morrow, M. (2013). Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Annals of surgery*, 257(2), 249–255. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827a8d17>

- Iotti, V., Ravaioli, S., Vacondio, R., Coriani, C., Caffarri, S., Sghedoni, R., . . . Pattacini, P. (2017). Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast cancer research*, 19(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0899-1>
- Jochelson, M. S., & Lobbes, M. B. I. (2021). Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology*, 299(1), 36–48. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021201948>
- Kerlikowske, K., Molinaro, A., Cha, I., Ljung, B. M., Ernster, V. L., Stewart, K., . . . Waldman, F. (2003). Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(22), 1692–1702. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg097>
- Kim, S. B., Dent, R., Im, S. A., Espie, M., Blau, S., Tan, A. R., . . . investigators, L. (2017). 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. *The Lancet. Oncology*, 18(10), 1360–1372. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30450-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30450-3)
- King, T. A., Pilewskie, M., Muhsen, S., Patil, S., Mautner, S. K., Park, A., . . . Morrow, M. (2015). Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *Journal of clinical oncology*, 33(33), 3945–3952. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.4743>
- Ko, M. J., Park, D. A., Kim, S. H., Ko, E. S., Shin, K. H., Lim, W., . . . Chang, J. M. (2021). Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Detecting Breast Cancer in the Diagnostic Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean journal of radiology*, 22(8), 1240–1252. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.1227>
- Kopans, D. B. (2007). *Breast Imaging* (3. utg.). Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins.
- Kurata, K., Kubo, M., Kai, M., Mori, H., Kawaji, H., Kaneshiro, K., . . . Nakamura, M. (2020). Microsatellite instability in Japanese female patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer*, 27(3), 490–498. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01043-5>
- Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., . . . Diaz, L. A., Jr. (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357(6349), 409–413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
- Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., . . . Diaz, L. A., Jr. (2015). PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2509–2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
- Lehman, C. D., Lee, A. Y., & Lee, C. I. (2014). Imaging management of palpable breast abnormalities. *AJR. American journal of roentgenology*, 203(5), 1142–1153. <https://doi.org/10.2214/ajr.14.12725>
- Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., . . . van der Pal, H. J. H. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*, 43(41), 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- MacDonald, H. R., Silverstein, M. J., Mabry, H., Moorthy, B., Ye, W., Epstein, M. S., . . . Lagios, M. (2005). Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *American journal of surgery*, 190(4), 521–525. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.06.005>
- Mann, R. M., Balleyguier, C., Baltzer, P. A., Bick, U., Colin, C., Cornford, E., . . . Sardanelli, F. (2015). Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *European radiology*, 25(12), 3669–3678. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3807-z>
- Mann, R. M., Kuhl, C. K., Kinkel, K., & Boetes, C. (2008). Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European radiology*, 18(7), 1307–1318.

- Mann, R. M., Loo, C. E., Wobbes, T., Bult, P., Barentsz, J. O., Gilhuijs, K. G., & Boetes, C. (2010). The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast cancer research and treatment*, 119(2), 415–422.
<https://doi.org/10.1007/s10549-009-0616-6>
- Marinovich, M. L., Houssami, N., Macaskill, P., Sardanelli, F., Irwig, L., Mamounas, E. P., . . . Ciatto, S. (2013a). Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(5), 321–333.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djs528>
- Marinovich, M. L., Macaskill, P., Irwig, L., Sardanelli, F., von Minckwitz, G., Mamounas, E., . . . Houssami, N. (2013b). Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 109(6), 1528–1536.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.473>
- Marinovich, M. L., Sardanelli, F., Ciatto, S., Mamounas, E., Brennan, M., Macaskill, P., . . . Houssami, N. (2012). Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. *Breast*, 21(5), 669–677.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.07.006>
- Mateo, J., Porta, N., Bianchini, D., McGovern, U., Elliott, T., Jones, R., . . . de Bono, J. S. (2020). Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 162–174. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30684-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30684-9)
- Michell, M. J., & Batochi, B. (2018). Role of tomosynthesis in breast imaging going forward. *Clinical radiology*, 73(4), 358–371. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.01.001>
- Mokbel, K., & Cutuli, B. (2006). Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *The Lancet. Oncology*, 7(9), 756–765. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70861-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70861-0)
- Moore, K. N., Secord, A. A., Geller, M. A., Miller, D. S., Cloven, N., Fleming, G. F., . . . Monk, B. J. (2019). Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(5), 636–648.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30029-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30029-4)
- Mousa-Doust, D., Dingee, C. K., Chen, L., Bazzarelli, A., Kuusk, U., Pao, J. S., . . . McKeivitt, E. C. (2022). Excision of breast fibroepithelial lesions: when is it still necessary?—A 10-year review of a regional centre. *Breast cancer research and treatment*, 194(2), 307–314.
<https://doi.org/10.1007/s10549-022-06631-2>
- Musolino, A., Campone, M., Neven, P., Denduluri, N., Barrios, C. H., Cortes, J., . . . Andre, F. (2017). 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 research*, 19(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0807-8>
- Nayar, U., Cohen, O., Kapstad, C., Cuoco, M. S., Waks, A. G., Wander, S. A., . . . Wagle, N. (2018). Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies. *Nature genetics*, 51(2), 207–216.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0287-5>
- Ottesen, G. L., Graversen, H. P., Blichert-Toft, M., Christensen, I. J., & Andersen, J. A. (2000). Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast cancer research and treatment*, 62(3), 197–210.
<https://doi.org/10.1023/a:1006453915590>
- Patel, B. K., Davis, J., Ferraro, C., Kosiorek, H., Hasselbach, K., Ocal, T., & Pockaj, B. (2018). Value Added of Preoperative Contrast-Enhanced Digital Mammography in Patients With Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Clinical breast cancer*, 18(6), e1339–e1345.
<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.012>

- Peters, N. H., van Esser, S., van den Bosch, M. A., Storm, R. K., Plaisier, P. W., van Dalen, T., . . . Peeters, P. H. (2011). Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *European journal of cancer*, 47(6), 879–886. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.035>
- Petrillo, A., Fusco, R., Vallone, P., Filice, S., Granata, V., Petrosino, T., . . . Botti, G. (2020). Digital breast tomosynthesis and contrast-enhanced dual-energy digital mammography alone and in combination compared to 2D digital synthesized mammography and MR imaging in breast cancer detection and classification. *The breast journal*, 26(5), 860–872. <https://doi.org/10.1111/tbj.13739>
- Pinder, S. E., Shaaban, A., Deb, R., Desai, A., Gandhi, A., Lee, A. H. S., . . . Sharma, N. (2018). NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clinical radiology*, 73(8), 682–692. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.04.004>
- Rakha, E. A., Pinder, S. E., Bartlett, J. M., Ibrahim, M., Starczynski, J., Carder, P. J., . . . Ellis, I. O. (2015). Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *Journal of clinical pathology*, 68(2), 93–99. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202571>
- Razavi, P., Chang, M. T., Xu, G., Bandlamudi, C., Ross, D. S., Vasan, N., . . . Baselga, J. (2018). The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell*, 34(3), 427–438 e426. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.008>
- Rigakos, G., & Razis, E. (2012). BRCAness: finding the Achilles heel in ovarian cancer. *Oncologist*, 17(7), 956–962. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0028>
- Rubio, I. T., Wyld, L., Marotti, L., Athanasiou, A., Regitnig, P., Catanuto, G., . . . Gilbert, F. (2024). European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. *European journal of surgical oncology*, 50(1), 107292. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107292>
- Sakakibara, M., Nagashima, T., Sangai, T., Nakamura, R., Fujimoto, H., Arai, M., . . . Miyazaki, M. (2008). Breast-conserving surgery using projection and reproduction techniques of surgical-position breast MRI in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the American College of Surgeons*, 207(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.034>
- Sardanelli, F., Fallenberg, E. M., Clauser, P., Trimboli, R. M., Camps-Herrero, J., Helbich, T. H., & Forrai, G. (2017). Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*, 8(1), 11–18. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0531-4>
- Scaltriti, M., Rojo, F., Ocana, A., Anido, J., Guzman, M., Cortes, J., . . . Baselga, J. (2007). Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(8), 628–638. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk134>
- Schiaffino, S., Calabrese, M., Melani, E. F., Trimboli, R. M., Cozzi, A., Carbonaro, L. A., . . . Sardanelli, F. (2020). Upgrade Rate of Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions. *Radiology*, 294(1), 76–86. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190748>
- Schmid, P., Abraham, J., Chan, S., Wheatley, D., Brunt, A. M., Nemsadze, G., . . . Turner, N. C. (2020). Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *Journal of clinical oncology*, 38(5), 423–433. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00368>
- Schouten van der Velden, A. P., Peeters, P. H., Koot, V. C., & Hennipman, A. (2006). Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Annals of surgical oncology*, 13(7), 990–998.
- Schwartz, G. F., Solin, L. J., Olivotto, I. A., Ernster, V. L., & Pressman, P. I. (2000). Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22–25, 1999. *Cancer*, 88(4), 946–954.

- Sechopoulos, I., Suryanarayanan, S., Vedantham, S., D'Orsi, C. J., & Karellas, A. (2008). Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology*, 246(2), 434–443. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070256>
- Shehata, M. N., Rahbar, H., Flanagan, M. R., Kilgore, M. R., Lee, C. I., Ryser, M. D., & Lowry, K. P. (2020). Risk for Upgrade to Malignancy After Breast Core Needle Biopsy Diagnosis of Lobular Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 17(10), 1207–1219. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.07.036>
- Skaane, P. (2022). Contrast-enhanced mammography for screening recalls: a problem-solving assessment tool ready for use? *European radiology*, 32(11), 7386–7387. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09094-7>
- Solorzano, S., Mesurrolle, B., Omeroglu, A., El Khoury, M., Kao, E., Aldis, A., & Meterissian, S. (2011). Flat epithelial atypia of the breast: pathological-radiological correlation. *AJR. American journal of roentgenology*, 197(3), 740–746. <https://doi.org/10.2214/ajr.10.5265>
- Staaf, J., Glodzik, D., Bosch, A., Vallon-Christersson, J., Reuterswärd, C., Hakkinen, J., . . . Nik-Zainal, S. (2019). Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. *Nature medicine*, 25(10), 1526–1153. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0582-4>
- Telli, M. L., Timms, K. M., Reid, J., Hennessy, B., Mills, G. B., Jensen, K. C., . . . Richardson, A. L. (2016). Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical cancer research*, 22(15), 3764–3773. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2477>
- Turnbull, L., Brown, S., Harvey, I., Olivier, C., Drew, P., Napp, V., . . . Brown, J. (2010). Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*, 375(9714), 563–571. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62070-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62070-5)
- Turner, N., Lambros, M. B., Horlings, H. M., Pearson, A., Sharpe, R., Natrajan, R., . . . Reis-Filho, J. S. (2010). Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. *Oncogene*, 29(14), 2013–2023. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.489>
- Turner, N., Tutt, A., & Ashworth, A. (2004). Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nature reviews. Cancer*, 4(10), 814–819. <https://doi.org/10.1038/nrc1457>
- Turner, N. C., Oliveira, M., Howell, S. J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H. L., . . . Rugo, H. S. (2023). Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 388(22), 2058–2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>
- Tutt, A., Tovey, H., Cheang, M. C. U., Kernaghan, S., Kilburn, L., Gazinska, P., . . . Bliss, J. M. (2018). Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature medicine*, 24(5), 628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
- Vasselli, F., Fabi, A., Ferranti, F. R., Barba, M., Botti, C., Vidiri, A., & Tommasin, S. (2022). How Dual-Energy Contrast-Enhanced Spectral Mammography Can Provide Useful Clinical Information About Prognostic Factors in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Literature. *Frontiers in oncology*, 12, 859838. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859838>
- Vaz, S. C., Woll, J. P. P., Cardoso, F., Groheux, D., Cook, G. J. R., Ulaner, G. A., . . . de Geus-Oei, L. F. (2024). Joint EANM-SNMMI guideline on the role of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT in no special type breast cancer : (endorsed by the ACR, ESSO, ESTRO, EUSOBI/ESR, and EUSOMA). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 51(9), 2706–2732. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06696-9>
- Wallis, M., Tardivon, A., Helbich, T., & Schreer, I. (2007). Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *European radiology*, 17(2), 581–588. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0408-x>
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). *Breast Tumours* (WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2). Lyon: IARC.

- Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M. S., . . . Dowsett, M. (2018). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology*, 36(20), 2105–2122.
<https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.8738>
- Zhu, X., Huang, J. M., Zhang, K., Xia, L. J., Feng, L., Yang, P., . . . Yu, Y. H. (2018). Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography for Screening Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical breast cancer*, 18(5), e985–e995.
<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.06.003>

Kirurgisk behandling

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.

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 (Chan et al., 2010; Cochrane et al., 2003).

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 (Clough et al., 2003).

Diagnostisk biopsi

Indisert der hvor man ikke har preoperativ diagnose ved hjelp av FNAC, sylinderbiopsi eller vakumbiopsi. Se pkt. [Error: Reference source not found.](#)

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 compatible 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.

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
- Brystbevarende kirurgi foretrekkes der det er teknisk mulig og forholdene ligger til rette for det (de Boniface et al., 2021).

Kontraindikasjoner / relative kontraindikasjoner mot brystbevarende kirurgi (American College of Radiology, 2007; Bartelink et al., 2001; Cabioglu et al., 2005; Clarke et al., 2005; Fisher et al., 2002; Houssami et al., 2010; Larson et al., 2018; Litieri et al., 2012; Veronesi et al., 2002; Veronesi et al., 1995)

Absolutte:

- 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 som tilsier bruk av neoadjuvant systemisk behandling (kfr)

Relative:

- Aktiv bindevevssykdom som affiserer hud (f.eks. sklerodermi og lupus)
- Stor tumor i et lite bryst (se pkt. (onkoplastisk kirurgi) og (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

(Metcalf et al., 2014; Valachis et al., 2014). 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.

- Tidligere strålebehandling mot bryst eller brystvegg etter brystbevarende kirurgi vanskeliggjør ny brystbevarende kirurgi, men kfr. pkt. 6.10.
- Mastektomi er førstevalg hos kvinner med brystkreft og kimbane genfeil i *TP53* (Tung et al., 2020). Strålebehandling bør unngås hos disse pasientene på grunn av økt risiko for stråleindusert kreft.

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 (Mieog et al., 2007). Respons på neoadjuvant behandling er størst ved trippel negative og HER2 positive svulster (Houssami et al., 2012).

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 (Bijker et al., 2013; Collins et al., 2013; Rakovitch et al., 2013).

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 pectoralmuskelen. 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 (Landercasper et al., 2015).

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 dorsale, mediale, laterale, kraniale og kaudale del av sårhulen er definert.

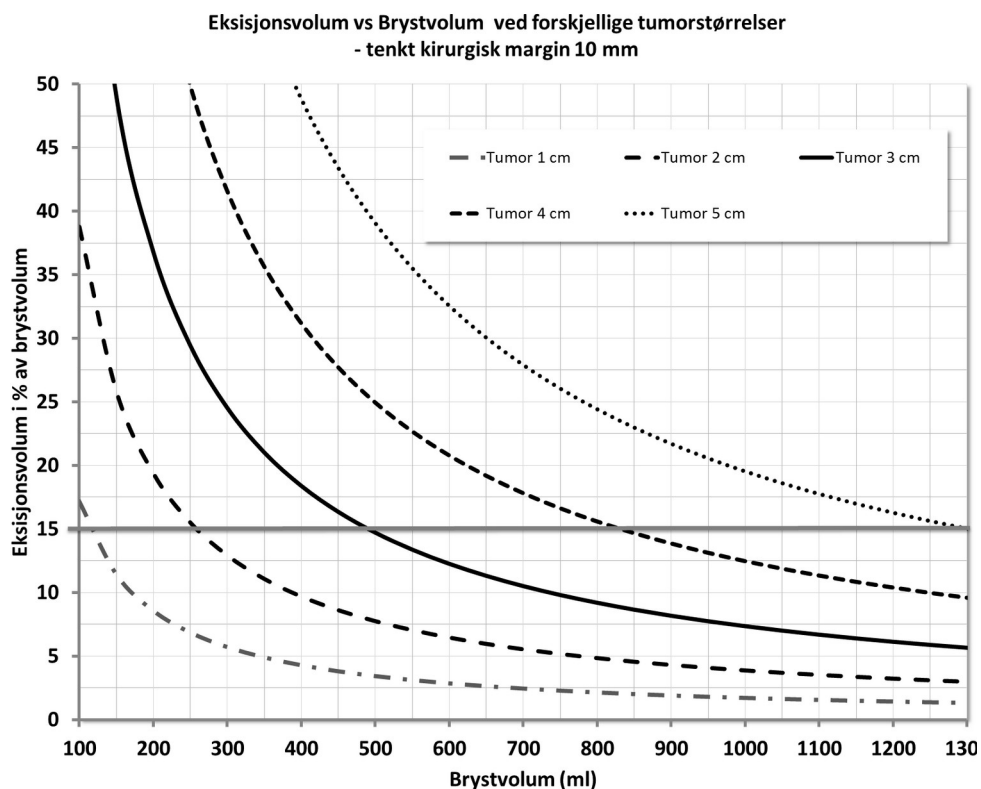
Onkoplastisk brystkirurgi (OBCS)

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 (Campbell et al., 2017). Onkoplastisk kirurgi kan utføres med samme onkologiske sikkerhet som konvensjonell BCT og ablatisjon (De La Cruz et al., 2016; Mansell et al., 2017). 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 [Error: Reference source not found](#)). 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 kvadrant eller i øvre mediale kvadrant, kan OBCS også være indisert ved eksisjon av et volum brystkjertelvev mindre enn 15 % (Chan et al., 2010). 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 (Gjengitt med tillatelse av Christian Korvald, NBCG)

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.). 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 (Landercaasper et al., 2015).

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 brystets 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 intercostalararterienes 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 (Hamdi et al., 2008; McCulley et al., 2015; Rusby et al., 2008).

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 (Piper et al., 2016).

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 (Bartelink et al., 2015). 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 (Furet et al., 2014; Schaverien et al., 2013). 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 (Murphy et al., 2011).

Reseksjonskanter ved BCT (Coates et al., 2015; Moran et al., 2014)

Ved **BCT for invasivt carcinom** skal det være frie reseksjonskanter både når det gjelder invasivt carcinom og DCIS (ink not on tumor). Det er ikke nødvendig med reseksjonsmarginer 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 (Menes et al., 2005).

- Ved **BCT for kun DCIS «pure DCIS»** skal det fortsatt være ≥ 2 mm reseksjonsmarginer (avstand mellom tumorvev og reseksjonskant) (kfr pkt. [Error: Reference source not found](#) og) (Morrow et al., 2016). Årsak til dette er at disse pasientene ikke mottar adjuvant endokrin behandling eller cellegiftbehandling og at de i noen tilfeller (DCIS grad 1 ≤ 10 mm) ikke mottar postoperativ strålebehandling.

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 (i henhold til kapittel 17): 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)

For pasienter som ikke er genbærere er det ikke generell indikasjon for profylaktisk fjerning av kontralateralt bryst (med eller uten rekonstruksjon) ved diagnose brystkreft da dette ikke bedrer prognosen.

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 medalt. 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 (Robertson et al., 2014). Det vil i de fleste tilfeller være restkjertelvev og en bør være spesielt oppmerksom på ikke å etterlate vev i ytterkantene av brystet (Griepsma et al., 2014). 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

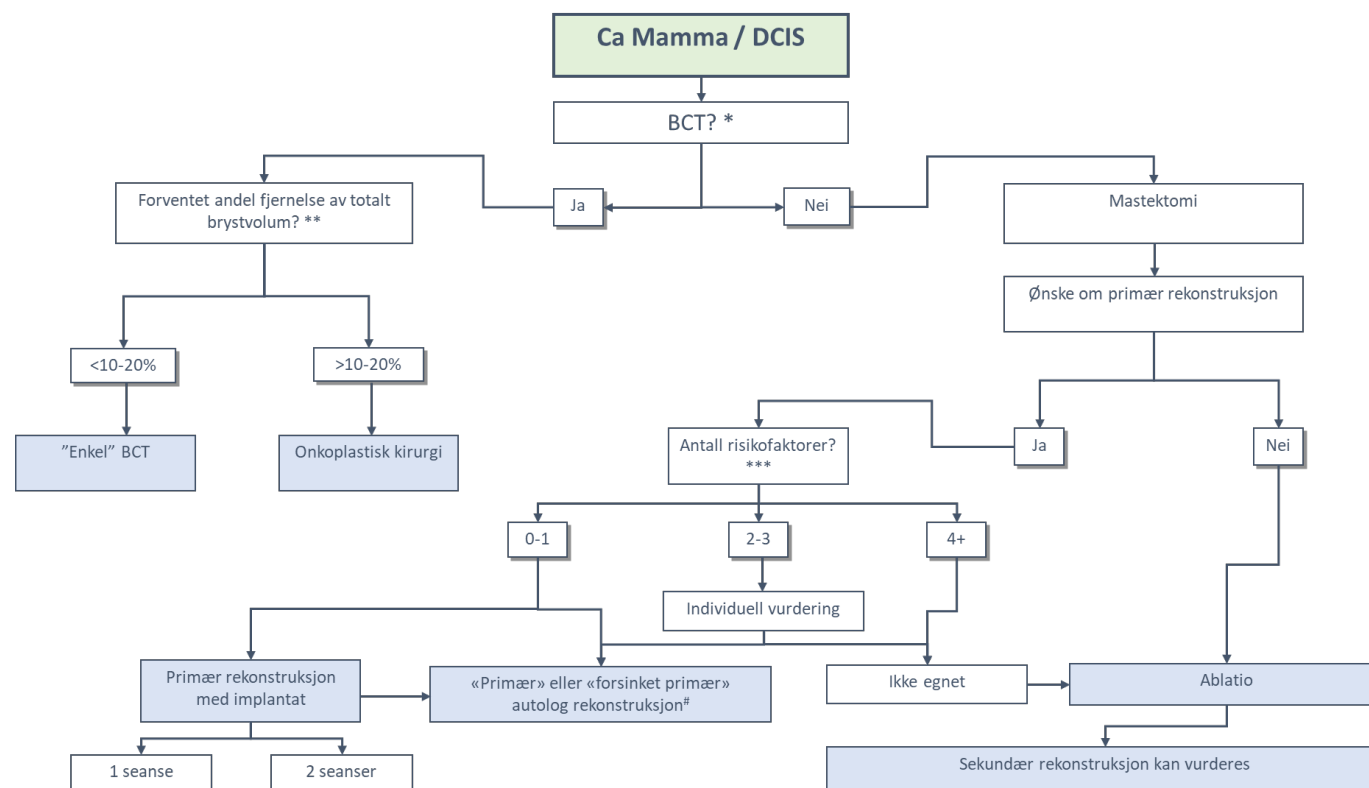
Ved primær rekonstruksjon gjenvinnes brystets volum og form med et implantat (protese-rekonstruksjon) alternativt kroppens eget vev (autolog rekonstruksjon). Anbefaling om primær rekonstruksjon bør være tatt i et tverrfaglig møte med onkologisk kompetanse. Teknikken er en sikker metode uten kjent økt 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. [Error: Reference source not found.](#)

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 (Timbrell et al., 2017). Det anbefales enten å ta separate biopsier retroareolært som merkes spesielt for patologisk undersøkelse eller at det settes en merketråd i det subareolære området. Peroperativt frysesenitt 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.).

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 (Zhang et al., 2015). 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.

Flytskjema for brystkirurgiske alternativ ved brystkreft og/eller DCIS



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

Fotnoter: *Dette spørsmålet bør stilles på nytt etter gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi. **Prosentandel avhenger av lokalisasjon i brystet.

***Riskofaktorer ved primær implantatbasert rekonstruksjon (se tekst for utfyllende informasjon): Planlagt strålebehandling. Tidligere strålebehandling. Neoadjuvant behandling. Aksilledisseksjon. Røyking. BMI>35. Frailty index >2 (Panayi et al., 2022). I tillegg kan anatomiske/strukturelle forhold vanskeliggjøre rekonstruksjon primært.

Se hovedtekst for utfyllende informasjon.

Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) (evidensnivå A)

Indikasjoner

- Ved invasivt karsinom i stadium cT1-T3 uten påvist klinisk palpable lymfeknutemetastaser eller ≤ 2 ikke palpable axillære patologiske lymfeknuter verifisert ved ul og FNAC/grovnålsbiopsi
- Etter neoadjuvant systemisk behandling ved initialt cT1-3 tumorstørrelse og cN0-1 lymfeknutestatus hvor nodal status etter behandling er ycN0 vurdert palpatorisk og eventuelt med ultralyd eller MR
- Ved utbredt DCIS der det skal gjøres ablatio. Det skal imidlertid ikke gjøres AD i denne situasjonen dersom man ikke påviser SN.
- Ved brystbevarende kirurgi for DCIS er det ikke indisert med SNB. Skulle det i endelig diagnose vise seg å foreligge invasivt carsinom, kan SNB gjøres i etterkant.

Teknikk SNB

Vaktpostlymfeknuten er den/de lymfeknutene som drenerer svulsten i brystet.

Vaktpostlymfeknutediagnostikken er utviklet i en rekke randomiserte studier som har vist lav falsk negativ rate (FNR), lav armmorbiditet og lokale tilbakefall i aksillen sammenlignet med aksilledisseksjon (Bartels et al., 2023; de Boniface et al., 2024; Giuliano et al., 2017).

Vaktpostlymfeknuten identifiseres ved hjelp av en tracer (radioaktiv isotop, blåfarge, supramagnetisk jernoxid) og palpasjon, eksideres og sendes deretter til histopatologisk undersøkelse (Giuliano et al., 1997; Krag et al., 2007; Krag et al., 2010; Kuehn et al., 2004; Mansel et al., 2006; Veronesi et al., 1999; Veronesi et al., 2010).

Antall SNB eksidert er relatert til skulder-arm morbiditet, som igjen har innvirkning på livskvalitet (Bartels et al., 2023). Omfanget av SNB diagnostikk bør ha lav FNR med minimal morbiditet. Det er ikke uvanlig at det er flere enn en vaktpostlymfeknute. Randomiserte studier har vist at antall eksiderte vaktpostlymfeknuter reduserer FNR ved primær kirurgi. NSABP-B 32 studien viste at FNR var $< 10\%$ for ≥ 2 SN, men uten signifikant ytterligere reduksjon ved 3-5 (6,9 % for tre SN, 5,5 % for fire SN og 1 % for fem eller flere SN) (Biganzoli et al., 2017; Harlow et al., 2005; Krag et al., 2010). Ved neoadjuvant behandling er FNR vist å være høyere.

Flere tracere kan kombineres for å redusere FNR. Ved primær kirurgi og ved neoadjuvant behandling der det ikke er påvist metastaser ved diagnosetidspunktet (cN0) er en tracer tilstrekkelig for å oppnå tilfredstillende deteksjonsrate og lav FNR rate som er på omkring 6-7% (Geng et al., 2016; Hunt et al., 2009; Tan et al., 2011).

En andel cN1 kan ved respons på neoadjuvant behandling konverteres til ycN0. FNR i denne situasjonene er vist å være økt til omkring 10% men kan reduseres ved TAD (targeted axillary dissection) (FNR 2-4%) dvs eksisjon av merket patologisk lymfeknute og sentinel node diagnostikk eller SNB dual tracer der man fjerner minst tre lymfeknter som inkluderer minst 1-2 blå eller radioaktive lymfeknuter hvor de/den resterende er palpabel/papable

lymfeknuter (FNR 5-9%) (Boughey et al., 2013; Caudle et al., 2016; Kuehn et al., 2013; Kuemmel et al., 2022).

Frysesnittundersøkelse av SNB har høy sensitivitet for makrometastaser men anbefales ikke som rutine. Dette er resurskrevende og forbruker vevsmateriale, men er ved neoadjuvant behandling nyttig for å unngå reoperasjoner i tilfeller der det er usikkerhet omkring gjenværende malignitet i aksillære lymfeknuter (Elshanbary et al., 2022). Komplette patologiske respons i aksillen oppnås i 45–60% ved trippelnegativ og HER2-positiv sykdom og 18–35% Luminal A og B sykdom (Samiei et al., 2021). Immunhistokjemisk undersøkelse av SN anbefales ikke som basisrutine, men anbefales dersom primærtumor er av lobulær type (Weaver et al., 2011). Utført på frysesnitt vil dette redusere FNR ved lobulært karsinom.

Lymfoscintigrafi er sjelden nødvendig. Dersom man likevel skulle ønske en visualisering av hvor (aksille eller parasternalt, ipsi- eller kontralateralt) og om det er opptak av radioaktivitet, kan dette gjøres etter injeksjon av radioaktivt isotop. Ved opptak parasternalt på scintigram, bør det gjøres aksilleeksplorasjon først. Det er fra litteraturen usikkert om det er indisert å eksidere 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

Ved høy alder, høy BMI, stor tumor og utbredte metastaser til aksillen er det økt risiko for ikke å finne SNB (1-2%). Ved klinisk negativ aksille anbefales en begrenset aksilledisseksjon som et stadieinngrep der det eksideres minst 4 lymfeknuter selv om risikoen for metastaser til aksillære lymfeknuter i disse tilfellene er økt (Magnoni et al., 2022; Verheul et al., 2018).

Aksilledisseksjon etter SNB ved primær kirurgi

Det er indikasjon for SNB ved invasivt karsinom cT1-T3 uten påvist klinisk palpable lymfeknutemetastaser eller ≤ 2 ikke palpable aksillære patologiske lymfeknuter verifisert ved ul og FNAC/grovnålsbiopsi.

Det er ikke indikasjon for aksilledisseksjon ved negativ SNB eller ≤ 2 mm metastasefokus uavhengig av om det gjøres ablatio eller BCT (Cserni et al., 2004; Sola et al., 2013)

For SN positiv med metastasefokus > 2 mm kan AD utelates dersom alle følgende kriterier er oppfylt (Bartels et al., 2023; de Boniface et al., 2024; Giuliano et al., 2017; Savolt et al., 2017):

- 1 eller 2 positive SN
- Planlagt systemisk adjuvant behandling
- Planlagt ekstern stråleterapi mot lokoregionalt område
- Ikke preoperativ kjemoterapi

Ved SN svikt og cN0 status anbefales en begrenset aksilledisseksjon/aksillesampling som et stadieinngrep (minst 4 lymfeknuter)

Utelatelse av SNB ved primær kirurgi

Hos postmenopausale pasienter diagnostisert med cT1G1-2N0, HR+, HER2- NST tumores har ASCO guidelines (Park et al., 2025), med støtte fra tidligere rapporterte studier (Agresti et al., 2014; Gentilini et al., 2023; Liang et al., 2017; Martelli et al., 2012; Reimer et al., 2025; Rudenstam et al., 2006), åpnet for å kunne utelate sentinel node biopsi dersom det gjøres brystbevarende kirurgi med påfølgende stråleterapi og endokrin behandling tilbys.

For postmenopausale kvinner med lavrisiko sykdom (unifokal ER+/HER2- negativ cT1/N0/ ikke lobulære cancre ≤ 2 cm/grad 1-2 kan SN utelates i tilfeller der det planlegges for brystbevarende kirurgi etterfulgt av helbrystbestråling og endokrin behandling. Delbrystbestråling ble ikke benyttet i SOUND og INSEMA og resultatene fra disse studiene er derfor usikre for pasienter som er aktuelle for denne type bestråling (Borm et al., 2025). Beslutning om å ikke utføre SN bør besluttet i MDT og ikke medføre eskalert onkologisk behandling som endokrin behandling og helbrystbestråling.

Selv om det er observert flere aksilleresidiv uten aksillekirurgi er det meget lav frekvens av slike residiver og ingen forskjell i overlevelse (Liang et al., 2017). Dersom undersøkelsene av operasjonspreparatet konkluderer med høyere genomisk risikoprofil kan sekundær SN diagnostikk være aktuelt.

Aksillekirurgi etter neoadjuvant systemisk behandling

- **cT2-3N0 – ycT2-3N0**

SNB etter neoadjuvant systemisk behandling hos cN0 pasienter har i prospektive studier og metaanalyser vist deteksjonsrate og falsk negativ rate på 6-7% og tilbakefallsrate i aksille 1,5%. Dette er tilsvarende som for de som ikke får denne typen behandling. Dersom det påvises negativ aksille etter preoperativ behandling (ycN0) anbefales derfor SNB diagnostikk med tilsvarende teknikk som ved primærkirurgi. Ved SNB negativitet skal det ikke gjøres AD.

- **cT1-3N1 – ycT0-3N0**

Isolert positiv intramammær lymfeknute, klassifiseres som cN1, men kan opereres med SNB som ved cN0.

En andel cN1 kan ved respons på neoadjuvant behandling konverteres til ycN0. Disse pasientene kan opereres med SNB uten forhøyet risiko for tilbakefall i aksillen og med mindre arm morbiditet. FNR er tilsvarende som ved primær kirurgi ved TAD (targeted axillary dissection) (2-4%) dvs eksisjon av merket patologisk lymfeknute og sentinel node diagnostikk eller SNB dual tracer der man fjerner minst tre lymfeknuter som inkluderer minst 1–2 blå eller radioaktive lymfeknuter hvor de/den resterende er palpabel/palpable lymfeknuter (5-9%). Frysesnitt baseres på responsevaluering og anbefales kun der det er usikkerhet om ycN status.

Det gjøres AD dersom SNB/TAD mislykkes.

Ved SN positivitet (> 0.2 mm) er det indikasjon for aksilledisseksjon. Hos disse pasientene finner en ytterligere metastaser hos >60 % (Moo et al., 2018).

- **cT1-3N2-3**

Ved cT2-3N2-3 før neoadjuvant behandling skal det gjøres aksilledisseksjon uten SNB, uavhengig av tumorrespons.

- **cT4N0-3**

Pasienter med cT4N0 tumores er generelt ikke kandidater for SNB og anbefales aksilledisseksjon (AD). I enkelte tilfeller som for eksempel ved lokalisert ulcerasjon i hud (cT4b) og god respons på neoadjuvant behandling kan SNB vurderes (Park et al., 2025).

Utdypende kommentar spesielt knyttet til pasienter med cT2cN0 tumores:

Stadig flere pasienter i denne gruppen får neoadjuvant behandling. 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 pasienter med cT2cN0 stadium hvor endelig klassifisering av aksillen etter operasjonen er pN1(mi), heller ikke ha strålebehandling mot regionale lymfeknuder, i motsetning til pasienter med cT3/4 tumores.

Aksilledisseksjon (AD)

Indikasjon

- Som ledd i primærbehandlingen ved påviste lymfeknutemetastaser (preoperativt/peroperativt eller postoperativt) i henhold til retningslinjer beskrevet ovenfor.
- cT1-3N1 – ycT0-3N0, dersom ikke vaktpostlymfeknuder finnes ved operasjon etter neoadjuvant behandling.

Teknikk

Snitt enten som eget tverrsnitt i nedre del av aksille eller ved ablatio gjennom samme snitt. Alt aksillefett som inkluderer lymfeknuder 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 identifiseres, om mulig bevares og beskrives i operasjonsbeskrivelsen. Ved brystbevarende kirurgi er det spesielt viktig å eksplorere godt i nedre, fremre del av aksillen slik at man ikke overser lymfeknuder der. Ublodig teknikk slik at man har god oversikt over strukturene peroperativt. Vær forsiktig med diatermibruk nær nervene.

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) (Diaz et al., 2012).

Utdypende kommentar om TAD (Targeted Axillary Dissection)

TAD er en prosedyre der vaktpostdiagnostikk og målrettet fjerning av en tidligere merket lymfeknute i aksillen kombineres. Lymfeknuten kan merkes med ulike metoder, f.eks. metallklips eller Savi Scout, og vaktpostprosedyren gjøres ellers på vanlig måte. Hensikten er å sikre at påviste metastase tas med ut uten å gjøre aksilledisseksjon. Målet er å evaluere respons på neoadjuvant behandling både i påvist lymfeknutemetastase og i SNB. I over halvparten av tilfellene er den markerte lymfeknuten også SNB. TAD kan være en strategi for å skreddersy aksillekirurgien, og metoden kan spare noen pasienter for aksilledisseksjon. Det er foreløpig usikre data på nytte av TAD ved primær kirurgisk behandling.

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.).

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 aksillært fettvev. Ved makroskopiske lymfeknutemetastaser (>2 mm) og/eller ved frie tumorøyer i aksillært fettvev gis postoperativ strålebehandling mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknuter. Bestråling av dissekert aksille (aksillenivå 1/2=CTVn_L1/L2) inkluderes dersom det ikke er utført adekvat aksilledisseksjon, ved ekstranodal vekst >2 mm og/eller ved frie tumorøyer i aksillært fettvev.

Se pkt. [Error: Reference source not found](#) for ytterligere opplysninger om retningslinjer for neoadjuvant behandling av T2 tumores.

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. [Error: Reference source not found](#)), 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 (Feliciano et al., 2017).
- 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.). 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 inkluderes dersom det ikke er utført adekvat aksilledisseksjon, 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. [Error: Reference source not found](#) for ytterligere opplysninger om retningslinjer for neoadjuvant behandling av lokalavansert brystkreft.

Oversikt over anbefalinger for lokal behandling ved brystkreft

Oversikt anbefalinger for lokal behandling hvor det er utført kirurgi primært

Kirurgi	SN status (I)	SN status (II)	Grunnlag for aksilledisseksjon	Stråleterapi
BCT + SN	SN negativ		Ingen aksilledisseksjon	Bryst 2.67 Gy x 15 (alternativt 5.2 Gy x 5 for pasienter i henhold til 6.1.1.) Boost ved alder <50 (40 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-8)
	SN positiv (>0.2 mm)	Mikrometastaser (>0.2–≤2 mm)	Ingen aksilledisseksjon	Bryst 2.67 Gy x 15 (alternativt 5.2 Gy x 5 for pasienter i henhold til 6.1.1.) Boost ved alder <50 (40 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-8)
		Metastaser (>2 mm) i ≤2 lymfeknuder	+/- aksilledisseksjon Dersom alle følgende kriterier er til stede kan AD utelates: - T1-T3 tumor - palpatorisk negativ aksille 1 eller 2 pos SN - planlagt systemisk adjuvant behandling - ekstern strålebehandling planlagt - ikke preoperativ kjemoterapi	Bryst + regionale lymfeknuder: 2.67 Gy x 15 Boost ved alder <50 (40 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-8)
		Metastaser (>2 mm) i >2 lymfeknuder	Aksilledisseksjon	Bryst + regionale lymfeknuder: 2.67 Gy x 15 Boost ved alder <50 (40 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-8)
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).
		Metastaser (>2 mm) i ≤2 lymfeknuder	+/- aksilledisseksjon Dersom alle følgende kriterier er til stede kan AD utelates: - T1-T3 tumor, - palpatorisk negativ aksille, 1 eller 2 pos SN, - planlagt systemisk adjuvant behandling, - ekstern strålebehandling planlagt, - ikke preoperativ kjemoterapi	Brystvegg + regionale lymfeknuder: 2.67 Gy x 15
		Metastaser (>2 mm) i >2 lymfeknuder	Aksilledisseksjon	Brystvegg + regionale lymfeknuder: 2.67 Gy x 15

Oversikt anbefalinger for lokal behandling i sammenheng med preoperativ systemisk behandling

Oversikt anbefalinger for lokal behandling i sammenheng med preoperativ systemisk behandling

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		<u>Hvis BCT:</u> mot bryst 2.67 Gy x 15 (kfr 6.1.1.). Boost ved alder <50 (40 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-)8
			SN positiv (>0.2–≤2 mm)	Aksilledisseksjon	Ingen metastaser (>2mm) i aksillepreparatet	<u>Hvis ablatio:</u> Ingen
			SN positiv (>2 mm)	Aksilledisseksjon	Metastaser (>2mm) i aksillepreparatet	Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 Boost ved BCT ved alder ≤40 (50 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-)8
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. 3. TAD Hvis ikke, bør aksilledisseksjon utføres.		Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 Boost ved BCT ved alder ≤40 (50 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-)8
			SN positiv (>0.2–≤2 mm)	Aksilledisseksjon		
			SN positiv (>2 mm)	Aksilledisseksjon		
		Dersom ycN1 etter preoperativ behandling: BCT eller ablatio/ subcutan mastectomi + aksilledisseksjon				
cT2 cN2 ^{α-3}	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/subcutan mastectomi + aksilledisseksjon				Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 Boost ved BCT ved alder ≤40 (50 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-)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
			SN positiv (>0.2 mm)	Aksilledisseksjon		Boost ved BCT ved alder ≤40 (50 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-)8

Oversikt anbefalinger for lokal behandling i sammenheng med preoperativ systemisk behandling (forts)

Stadium før preoperativ behandling	Forberedelse hvis BCT er aktuelt	Kirurgi (I)	SN status*	Kirurgi (II)	Aksillestatus (II)	Stråleterapi
cT3 cN1 ^a	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. 3. TAD Hvis ikke bør aksilledisseksjon utføres.		Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 Boost ved BCT ved alder ≤40 (50 år): Simultan integrert boost eller sekvensielt 2 Gy x (5-)8
			SN positiv (>0.2–≤2 mm)	Aksilledisseksjon		
			SN positiv (>2 mm)	Aksilledisseksjon		
		Dersom ycN1 etter preoperativ behandling: BCT eller ablatio/subcutan mastectomi + aksilledisseksjon				
cT3 cN2 ^a -3	Markør i tumor MR mammae	BCT eller ablatio/subcutan mastectomi + aksilledisseksjon				Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 Boost ved BCT ved alder ≤40 (50 år): 2 Gy x 8
cT4 cN0-3	Ablatio anbefales for de fleste. Hvis BCT kan være aktuelt (cT4b med kun lokalisert hudaffeksjon): Markør i tumor MR mammae	Ablatio + 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. ¹				Brystvegg (eller bryst) + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15

*SN diagnostikk bør inkludere frysesnittundersøkelse ^aDersom utgangspunktet før terapi var cN0, er det tilstrekkelig å fjerne minst 1 SN. ¹Disse pasienter bør diskuteres grundig tverrfaglig. ^a Isolert positiv intramammær lymfeknute klassifiseres som cN1, men kan opereres med 1 SN. ^a N2b isolerte metastaser i mamma intern gebet uten samtidig axillære metastaser kan opereres med SN.

Aksillemetastase(r) fra brystkreft uten påvist primærtumor i bryst

Brystet bør behandles som del av den lokoregionale behandling (strålebehandling, eventuelt kirurgi i tillegg) (NCCN, 2022).

Kirurgisk behandling av DCIS

Behandles DCIS med mastektomi vil selv pasienter med utbredte og palpable tumores oppnå nær 100 % 10-års residivfri overlevelse (Stuart et al., 2015). Dette skaper et klinisk dilemma, da pasienter som er behandlet med reseksjon etter strenge indikasjoner (5 mm utbredelse, ikke palpabel), vil få mellom 10 og 15 % residiv hvorav ca. halvparten vil være DCIS, resten infiltrerende karsinomer. Langtidsoppfulgte materialer viser imidlertid ikke øket kreftspesifikk dødelighet hos de som har fått gjort brystbevarende kirurgi i forhold til ablatio ved DCIS (Elshof et al., 2018; Lee et al., 2006; Mannu et al., 2020). 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 pectoralisfascien. 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 (Kim et al., 2006; Lyman et al., 2005). Dersom pasienten opereres med ablatio bør det gjøres SN diagnostikk (kfr pkt.) ved DCIS. 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 (Virnig et al., 2010).

Kirurgisk behandling av LCIS

Slik som beskrevet under pkt. [Error: Reference source not found](#), 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.

Oversikt over behandlings- og kontrollforslag ved DCIS og pleomorf/florid LCIS

Lesjon	Kirurgi	Reseksjonskant	Stråle-behandling	Mammografi-kontroll	Klinisk kontroll
Pleomorf LCIS evt. florid LCIS med comedonekrose	Vid eksisjon	Fri ¹	²	Som for DCIS ³ , men årlig til 60 år hvis førstegrads- slektning med brystkreft	som for DCIS ³
DCIS, unifocal, grad 1, ≤10 mm	Vid eksisjon	Fri ¹	Nei	³	³
DCIS unifocal, øvrigt	Vid eksisjon	Fri ¹	Ja	³	³
DCIS grad 3, multisentrisk	Ablatio + SNB ⁴	Fri ¹	Nei	³	³

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

2 Denne type lesjon er ikke hyppig forekommende og det mangler dokumentasjon i studier for betydningen av strålebehandling (Masannat et al., 2013). Det oppfattes ikke å være generelt grunnlag for å strålebehandle, men det anbefales en individuell vurdering der man tar hensyn til tumorstørrelse, marginer, pasientens alder, komorbiditet og preferanser.

3 Kontrollrutiner ved DCIS: se kapittel 11

4 Hvis SNB ikke kan gjennomføres, anbefales det å avstå fra AD.

For Premaligne B3 lesjoner se kapittel 4 (lenke til oversikt B3 lesjoner).

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.

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.

Risikoreduserende kirurgi

Det henvises til 17.4 (risikoreduserende kirurgi i forbindelse med arvelig brystkreft).

Rekonstruktiv kirurgi etter mastektomi

Rekonstruksjon av bryst ved behandling for brystkreft/DCIS skal ikke gå på bekostning av onkologisk behandling og må ikke føre til utsettelse av annen nødvendig adjuvant behandling. Alle pasienter som må gjennomgå mastektomi for brystkreft bør vurderes for, og eventuelt tilbys, primær eller sekundær brystrekonstruksjon. Målet med brystrekonstruksjon er å gjenskape et bryst med form og volum som på en god måte erstatter det brystet som skal fjernes. I praksis vil målet være å gjenskape et naturlig

utseende bryst i BH, og det er viktig å informere pasienten om det. For noen pasienter kan det å avstå fra rekonstruksjon, være det beste alternativet. Hos andre pasienter kan det være en god løsning å bare gjøre en reduksjon av det gjenværende brystet, slik at de kan bruke en mindre ekstern protese. Studier blant pasienter som har gjennomført brystrekonstruksjon, enten primært eller sekundært, viser gjennomgående bevart livskvalitet og høy grad av tilfredshet (Nelson et al., 2019; Seth et al., 2020).

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 ofte er nødvendig med flere kirurgiske inngrep og polikliniske kontroller/ behandlinger. Det er en fordel om det finnes en kontaktsykepleier som kan ivareta praktisk oppfølging og spørsmål fra pasientene i forbindelse med rekonstruksjonen.

For å oppnå en best mulig rekonstruksjon med minst mulig kirurgisk og onkologisk risiko bør følgende vurderes før en velger rekonstruksjonsmetode og tidspunkt for rekonstruksjon av bryst:

- Vil tidligere kirurgi og/eller strålebehandling begrense valg av rekonstruksjonsmetode?
- Pasientens helsetilstand
 - a. Hvilke kontraindikasjoner, risikofaktorer og komorbiditeter finnes?
 - b. Hvilken motivasjon og forventning har pasienten til rekonstruksjonen?

Indikasjoner for rekonstruksjon

Pasienter der det planlegges mastektomi skal få et tilbud om rekonstruktiv brystkirurgi dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Ved hudsparende mastektomi vil dette vanligvis innebære primær rekonstruksjon med implantat. Videre skal pasienter som enten selv velger- eller anbefales mastektomi uten primær rekonstruksjon, informeres om mulighet for sekundær rekonstruksjon etter endt kreftbehandling.

Hos alle pasienter med brystkreft/DCIS der MDT finner indikasjon for mastektomi, skal primær rekonstruksjon vurderes og diskuteres med tanke på nedenstående indikasjoner, kontraindikasjoner og/eller risikofaktorer. Det er en fordel om plastikkirurg er til stede på MDT møtene.

Primær rekonstruksjon med brystimplantat

Kan tilbys alle pasienter der mastektomi planlegges og kontraindikasjoner ikke foreligger.

1. Kontraindikasjoner: Røyking, stor narkoserisiko grunnet forlenget operasjonstid, BMI >35, inflammatorisk brystkreft, lokalavansert brystkreft med innvekst i hud/brystvegg (cT4) (ved cT4b med kun lokalisert hudaffeksjon kan det gjøres en individuell vurdering av egnethet etter gjennomført neoadjuvant behandling), prepectoral protese ved innvekst i m. pectoralis.
2. Risikofaktorer som har betydning for rekonstruksjonsforløpet: Diabetes, aksilledisseksjon, neoadjuvant behandling, planlagt strålebehandling, tidligere brystkirurgi med strålebehandling, BMI >30, store bryst med høy mastektomivekt.

3. Det bør utvises forsiktighet med prepektoralt implantat der tumor/kalk ligger tett an mot strukturer som vil dekkes av implantatet.

Primær rekonstruksjon med eget vev (autolog rekonstruksjon)

Dette er sjelden aktuelt på grunn av større grad av postoperativ morbiditet, operasjonstid og ressurstilgjengelighet. Inngrepet kan likevel vurderes på individuell basis. Lav alder, behov for samtidig kontralateralt risikoreduserende inngrep eller residiv etter tidligere brystbevarende inngrep der pasienten er strålebehandlet er viktige momenter ved slik vurdering. Hos en del overvektige pasienter der implantat eller fri lapp *ikke* er et alternativ kan hudsparende mastektomi og mammaplastikk («Goldilock's») være et alternativ (Schwartz, 2019).

Forsinket primær autolog rekonstruksjon

Kan vurderes i tilfeller der pasienten har mange risikofaktorer (se ovenfor), og et problematisk forløp med implantat forventes. Her kan tapet av volum etter mastektomi erstattes med et brystimplantat som senere igjen erstattes med eget vev (autolog rekonstruksjon) etter gjennomført adjuvant strålebehandling.

Risikoreduserende mastektomi

Bærere av sykdomsgivende mutasjoner i genene BRCA1, BRCA2 m.fl. vil vanligvis anbefales mastektomi som risikoreduserende kirurgi. Primær rekonstruksjon tilbys alle. Tilnærmingen til rekonstruksjonen vil være som tidligere omtalt. Der det er operasjonsteknisk mulig vil areola og mamiller kunne bevares.

Sekundær rekonstruksjon

Se punkt [5.15.4](#).

Primær implantatbasert brystrekonstruksjon

Implantatbasert brystrekonstruksjon (IBBR) er den vanligste metoden for primær rekonstruksjon ved hudsparende mastektomi for cancer mamma/DCIS. Implantatet kan enten være en permanent brystprotese eller en ekspansjonsprotese, og operasjonen planlegges henholdsvis i én eller to seanser. Implantatet plasseres fortrinnsvis foran den store brystmuskelen (prepektoralt) og sjeldnere under. I tillegg brukes det ofte et tilleggsmateriale (mesh/nett) som skal støtte eller fikse implantatet i riktig leie. Et slikt materiale kan være et biologisk antigenredusert homo-/xenograft eller en syntetisk netting (permanent eller resorberbar) (DeLong et al., 2021).

Anbefaling av IBBR må gjøres på individuell basis og kontraindikasjoner og risikofaktorer (se over) må vurderes nøye. Lokalisasjon av tumor i brystet kan ha betydning for valg av implantatleie; generelt bør det utvises forsiktighet med prepektoralt implantat der tumor/kalk ligger tett på pectoralismuskulaturen. I tillegg må pasienten være informert om mulige komplikasjoner til denne type rekonstruksjon (Caplin et al., 2021; Johnson, 2021; Potter et al., 2019). Det mangler gode langtidsdata for rekonstruksjon med prepektoral

protese mht deteksjon av lokale tilbakefall. Videre tyder tidlige PROM-data på at prepectoral rekonstruksjon foretrekkes (Casella et al., 2019a; Safran et al., 2021; Sewart et al., 2021). Det kan også se ut som prepectoral plassering gir lavere forekomst av kapselkontraktur etter strålebehandling sammenliknet med subpectoral plassering (Sobti et al., 2020) samt lavere grad av iskemiske komplikasjoner (Avila et al., 2020).

Postoperativ strålebehandling har generelt en negativ innvirkning på resultatet etter IBBR både når det gjelder smerte, kapselkontraktur og endret utseende av brystet, samt i form av pasientrapporterte utfallsmål (PROM). På lang sikt kan det likevel se ut til at denne effekten er avtagende og ikke er like lett målbar (Kelly et al., 2022; Seth et al., 2020; Sewart et al., 2020). Behovet for korreksjoner og ikke-planlagte reoperasjoner er høyere hos pasienter som får IBBR med påfølgende strålebehandling (Zhang et al., 2019), og noen rapporterer også høyere grad av tapt rekonstruksjon (Tang et al., 2015; Wang et al., 2016).

Strålebehandling er ikke en kontraindikasjon for primær rekonstruksjon med implantat, men pasienten må informeres nøye om risikoen for komplikasjoner. Ved planlagt eller forventet postoperativ strålebehandling, bør protesen legges prepectoralt (Sobti et al., 2020), med unntak av tilfeller der tumors dorsale beliggenhet tilsier submuskulært leie.

Rapporter om utfallet etter IBBR blant pasienter som tidligere har gjennomgått brystbevarende behandling og postoperativ strålebehandling varierer (Frederick et al., 2015; Gentile et al., 2021; Olinger et al., 2020; Tang et al., 2015). Arr, operasjonsteknikk (snittføring) og langtidseffekten av strålebehandlingen ser ut til å ha betydning for utfallet med noe høyere risiko for tidlige komplikasjoner som infeksjon, nekrose og hematom (Potter et al., 2019; Tang et al., 2015).

Bruk av biologisk mesh/nett for å stabilisere implantatet ser ikke ut til påvirke resultatet av rekonstruksjonen (DeLong et al., 2021; Safran et al., 2021; Salibian et al., 2021; Sewart et al., 2020). Et ekstra fremmedlegeme kan teoretisk komplisere forløpet av en rekonstruksjon ytterligere, spesielt etter strålebehandling (Gravina et al., 2019).

Aksilledisseksjon synes å øke risikoen for at implantatet må fjernes etter IBBR sammenliknet med «sentinel node» biopsi uavhengig av om rekonstruksjonen utsettes for påfølgende strålebehandling (Wang et al., 2016). Videre er det rapportert om økt grad av infeksjon (Banuelos et al., 2019) og serom (Baker et al., 2020) etter aksilledisseksjon. Som selvstendig risikofaktor er aksilledisseksjon likevel vanskelig å skille ut siden de fleste også har mottatt postoperativ strålebehandling (Blough et al., 2018; Frey et al., 2020).

Neoadjuvant kjemoterapi fremholdes av mange som en risikofaktor, men dette er ikke godt dokumentert. En metaanalyse finner noe øket risiko for hudnekrose og tapt implantat etter neoadjuvant kjemoterapi, men ingen signifikant utsettelse i adjuvant behandling (Varghese et al., 2021).

Kroppsmasseindeks (BMI) er en individuell risikofaktor for komplikasjoner etter IBBR. Relativ risiko for komplikasjoner (infeksjon, tapt implantat, reoperasjon) øker med 1,07 for hver enhet (kg/m^2) BMI går opp (Potter et al., 2019). Samtidig er det vist at også lav BMI ($<22 \text{ kg/m}^2$) og prepectoral rekonstruksjon kan gi høyere risiko for komplikasjoner, spesielt kapselkontraktur og synlig implantat (Casella et al., 2019b).

Brystets størrelse er viktig å vurdere. Store bryst, og dermed høy mastektomivekt, gir øket risiko for ischemi, sannsynligvis på grunn av lengden på hudlappene, med påfølgende

sårproblematikk og nekrose (Frey et al., 2020; Salibian et al., 2019b; Willey et al., 2020). Likeledes er faren for nekrose også stor ved bruk av hudreduserende teknikker (dermal slynge, «Wise-pattern»). Faren for ischemi kan reduseres ved å unngå store implantater (>300 ml) primært og heller gjøre rekonstruksjonen i to seanser (Radovanovic et al., 2018; Salibian et al., 2019a; Yazar et al., 2021).

Planlagt postoperativ strålebehandling er trolig viktigst å ta hensyn til av de ovennevnte risikofaktorene (Colwell et al., 2020). Risiko for komplikasjoner, og senere korreksjoner, øker med antallet identifiserte risikofaktorer (Tang et al., 2015). Dette gjør individuell vurdering og tilpasning spesielt viktig slik at pasientene er informert om egen risiko.

Følgende er veiledende og oppsummerende for primær IBBR:

- A. Primær rekonstruksjon skal ikke gå på bekostning av nødvendig adjuvant behandling, og derfor må noen pasienter med høy risikoprofil rådes til sekundær rekonstruksjon.
- B. Enhver primær eller sekundær rekonstruksjon, enten autolog eller med implantat, blir estetisk best der brystets naturlige hud +/- mamille bevarer. Dersom øvrig risiko tillater det kan pasienten tilbys et implantat (ekspander eller permanent protese) samtidig med subcutan mastektomi som uansett videre forløp kan fungere som en bro til senere definitiv rekonstruksjon.
- C. Velg fortrinnsvis å plassere implantatet foran m. pectoralis major så sant ikke onkologiske eller spesielle lokale anatomiske forhold tilsier noe annet.
- D. Forsøk å minimere antall fremmedlegemer i rekonstruksjonen hos pasienter med høy postoperativ risiko.
- E. Unngå primær implantatfylling på >300 ml når adjuvant strålebehandling er planlagt, siden større implantater >300 ml ofte vil kreve forsterkning med mesh/nett.
- F. Man trenger ikke å fjerne hele areola dersom mamillen ikke kan bevarer. Snittføring ved mammillesparende mastektomi bør være i inframammærfolden eller lateralt/vertikalt fra areolakanten (Colwell et al., 2020).

Primær rekonstruksjon med eget vev

Indikasjoner for primær rekonstruksjon med eget vev (autolog) er nevnt tidligere. I tillegg vil dette være et alternativ for motiverte pasienter som er anbefalt risikoreduserende mastektomi på grunn av sykdomsgivende genmutasjon.

Autologt vev vil påvirkes av strålebehandling og kan føles fastere på lang sikt, men generelt vil slik etterbehandling tolereres bedre enn strålebehandling av proteser. En autolog rekonstruksjon er definitiv og livsvarig når den er vellykket. Mikrokirurgi med fri lapp fra mage (DIEP) vurderes som førstevalg. Alternativt kan stilkede lapper fra brystkasse/rygg (LD, L-TAP, LICAP) vurderes som alternativer. Frie lapper er forbundet med større grad av

postoperativ morbiditet og vil medføre øket fare (risiko) for utsatt adjuvant behandling. I tillegg er dette ressurskrevende kirurgi med begrenset tilgjengelighet. Derfor vil oftest forsinket primær autolog rekonstruksjon (se tidligere) være et mer realistisk alternativ for de fleste (Thamm et al., 2018).

Operasjoner med frie lapper gjøres bare på plastikkirurgiske avdelinger med mikrokirurgisk kompetanse. Det anbefales at det tas kontakt med den regionale plastikkirurgiske avdelingen for planlegging av et slikt inngrep.

Sekundær rekonstruksjon etter mastektomi

Dette kan være indisert dersom det av ulike grunner ikke kan tilbys primær rekonstruksjon. Sekundær rekonstruksjon utføres tidligst 12 måneder etter avsluttet adjuvant behandling. Pasienten bør være fysisk og psykisk restituert før hun opereres. Sekundær autolog eller implantatbasert rekonstruksjon skårer ofte bedre enn primær rekonstruksjon ved undersøkelse av PROMs (Thorarinsson et al., 2017). Det er viktig å merke seg at det ved slike undersøkelser er to forskjellige grupper pasienter som sammenlignes – den ene gruppen har aldri levd uten «to bryst», mens den andre ofte har hatt mer enn 2 år uten ett eller to bryst før rekonstruksjon. Pasienter som ønsker sekundær rekonstruksjon henvises nærmeste plastikkirurgiske avdeling fortrinnsvis med mikrokirurgisk kompetanse.

Sekundær rekonstruksjon av bryst tilpasses individuelt. Vanligvis vil pasienten tilbys autolog rekonstruksjon. To-trinns operasjon med ekspander og permanent implantat eller hybridløsninger med fettransplantasjon med/uten implantat vurderes også.

Rekonstruksjon av defekter etter tidligere brystbevarende operasjon

Skjemmende defekter og volumtap etter brystbevarende operasjon kan henvises til en plastikkirurgisk avdeling. Generelt anbefales forsiktighet med hensyn til underminering og diseksjon av vevslapper i tidligere strålebehandlet vev. Volumdefekter bør i all hovedsak rettes opp ved hjelp av lokale lapper eller distanselapper, alternativt med perkutan løsning av arr med skarp kanyle og samtidig fett-transplantasjon (se pkt. 5.14.7).

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 med en prevalens på mellom 0,05 – 4.1 per million innbyggere innad i Europa (Stark et al., 2021). Årsaken er ukjent, men BIA-ALCL synes å opptre hyppigere sammen med grovt teksturerte implantater. Dersom diagnosen stilles tidlig og implantat med omgivende kapsel fjernes kirurgisk, er prognosen svært god. Tilstanden bør mistenkes ved sent-debuterende seromdannelse omkring implantatet. Diagnosen stilles ved en ultralydveiledet aspirasjonscytologi og immunhistokjemi mot CD30 og ALK. Væsken sendes inn på vanlig måte til patologi/cytologi laboratorium for morfologisk vurdering og immunhistokjemi (på celleblokk) (Turton et al., 2021). Radiumhospitalet er referansesenter for BIA-ALCL i Norge.

Fettransplantasjon

Fettransplantasjon 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) til en viss grad er 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 (Spear et al., 2016). Mulige indikasjoner for fettransplantasjon er:

- Korreksjon av defekter etter BCT eller OBCS
- Bedring av bløtdelsdekning og kapseldannelse/kontraktur etter IBBR
- 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

Det har vært reist spørsmål om økt risiko for residiv av brystkreft når pasienten har gjennomgått fettransplantasjon som del av rekonstruktiv behandling. Per ultimo 2023 er det ingen bevis for at fettransplantasjon har negativ innvirkning på påvisning, overvåking eller residivrate av brystkreft eller DCIS (Gentile et al., 2022; Krastev et al., 2019; Krastev et al., 2018; Skillman et al., 2022; Sorrentino et al., 2019). Det finnes heller ikke bevis for at injeksjon av fettceller til brystparenkymet er utrygt. Med tanke på nyere teknikker som stamcelleberiket fett og fettransplantasjon samtidig med BCT finnes det foreløpig ingen langtidsstudier.

Det er ikke vist at fettransplantasjon til bryst gjør det vanskeligere å oppdage lokale residiv, klinisk eller radiologisk (Osswald et al., 2020). Det kan imidlertid ta tid (12-18 måneder) før fettvevsnekrose eller oljecyster blir synlig radiologisk. Gjennomgått fettransplantasjon må angis ved bestilling av radiologisk undersøkelse. Pasienter bør også informeres om at behandlingen kan medføre hyppigere biopsier av uklare radiologiske funn (Skillman et al., 2022).

Fettransplantasjon er en rekonstruktiv metode som vurderes på linje med andre former for rekonstruksjon. Det er viktig at den enkelte pasients sykdomstilfelle vurderes før eventuell fettransplantasjon. Blant pasienter som er strålebehandlet bør de akutte stråleforandringene ha gått tilbake. Det finnes ikke dokumentasjon for at man skal vente lenger med å utføre fettransplantasjon enn annen rekonstruktiv kirurgi, men ut fra generelle hensyn til forsiktighet er 6-12 måneder etter endt strålebehandling et rimelig tidsvindu.

For fettransplantasjon kan følgende retningslinjer fungere som veiledende:

- Ved behandling av defekter etter BCT bør siste mammografi (og/eller ultralyd) ikke være eldre enn 6 måneder, videre at mammografi utsettes til 6 måneder etter transplantasjonen.
- Pasienten bør kontrolleres hos utøvende kirurg etter 3-6 måneder og videre som anbefalt i kapittel 11 og inngå i avdelingens kvalitetsregister.

- Fettransplantasjon frarådes ved inadekvate reseksjonsmarginer, etter inkomplett adjuvant behandling og hos pasienter med særlig høy risiko for lokoregionalt residiv (slik som inflammatorisk brystkreft og sarkom).

Hva kreves av ressurser for å tilby 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. 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, eventuelt sender pasienten til et sykehus som har slikt tilbud.

Oppfølging/kontroller

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

Pasienter operert med rekonstruksjon med eget vev eller protese etter mastektomi, har ikke behov for radiologiske kontroller av det nye brystet. Pasienter operert med BCT og onko-plastiske inngrep følger vanlig kontrollopplegg etter BCT. Ved profylaktisk mastektomi uten tidligere påvist brystkreft er det ikke behov for kliniske eller radiologiske kontroller.

5.16 Kirurgiske koder

Det anbefales ensartet koding av brystkirurgiske inngrep ved alle sykehus i Norge i tråd med nedenstående oversikt, som også inkluderer beskrivelse av inngrepet som den enkelte kode definerer.

Brystbevarende prosedyrer					Klassifikasjon
Kode	Brystkirurgisk prosedyre	Plastikk/onkoplastisk prosedyre	Brystreseksjon	Teknikk	Hoffman-Wallwener
HAB00	Ekstirpasjon av lesjon mamma (dign)		Ikke fjernelse friskt vev	Direkte lukning, lokal adaptasjon av vev	Grad 1 <25%
HAB40	Kilereseksjon av mamma (terapeutisk)		Ikke fjernelse friskt vev	Direkte lukning, lokal adaptasjon av vev	Grad 2 <25%
HAB40 HAD99	Kilereseksjon av mamma (terapeutisk)	Annen plastisk opr mamma	Ikke/liten fjernelse friskt vev	Round block, tennis racket etc	Grad 3 enkel
HAB40 HAD90	Kilereseksjon av mamma (terapeutisk)	Mastopeksi	Ikke/liten fjernelse friskt vev	Terapeutisk kileres og mastopexi	Grad 4 enkel
HAB40 HAD30 (ZZR70)	Kilereseksjon av mamma (terapeutisk)	Reduksjonsplastikk, melom slice	Fjernelse friskt vev	Terapeutisk kileres og reduksjonsplastikk, melom slice	Grad 5 kompleks
HAB40 HAE10 ZZR05 ZZS10	Kilereseksjon av mamma (terapeutisk)	Partiell brystrekonstruksjon	Fjernelse og erstatning	Terapeutisk kileres og lokal erstatn lapp LICAP etc	Grad 6 kompleks

Mastektomi					Klassifikasjon
Kode	Brystkirurgisk prosedyre	Plastikk/onkoplastisk prosedyre	Brystreseksjon	Teknikk	Hoffman-Wallwener
HAC20	Enkel mastektomi		mastektomi		Grad 1
HAC10 HAE00 ZZS50	Subcutan mast m/bevaring av nippel	Brystrekonstruksjon med protese	mastektomi ekskl nippel	Rekon med ekspander	Grad 2a enkel
HAC15 HAE00 ZZS50	Subcutan mast u/bevaring av nippel		mastektomi	Rekon med ekspander	Grad 2b
HAC10 HAE00	Subcutan mast m/bevaring av nippel		mastektomi ekskl nippel	Direkte rekon med protese	Grad 3a
HAC15 HAE00	Subcutan mast u/bevaring av nippel		mastektomi	Direkte rekon med protese	Grad 3b
HAC10 HAE10 ZZS20	Subcutan mast m/bevaring av nippel	Brystrekonstruksjon med eget vev	mastektomi ekskl nippel	eks Latissimus dorsi	Grad 4a kompleks
HAC15 HAE10 ZZS20	Subcutan mast u/bevaring av nippel		mastektomi	eks Latissimus dorsi	Grad 4b
HAC10 HAE10 ZZQ00	Subcutan mast m/bevaring av nippel		mastektomi ekskl nippel	DIEP etc	Grad 5a
HAC25 HAE10 ZZR05 ZZS10	Subcutan mast u/bevaring av nippel		mastektomi	DIEP etc	Grad 5b

Rereseksjon og lokalt residiv	
HAB99/HWW99	Annen reseksjon/Annen reop
HAF00	Exisisjon av lokalt residiv ved ca mamma
HAF10	Rekonstruksjon av mamma med transplantat eller lapp etter exisisjon lokalt residiv
HAF20	Rekonstruksjon av mamma med protese etter exisisjon av lokalt residiv

- Agresti, R., Martelli, G., Sandri, M., Tagliabue, E., Carcangiu, M. L., Maugeri, I., . . . Pierotti, M. A. (2014). Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). *Cancer*, 120(6), 885-893. <https://doi.org/10.1002/cncr.28499>
- American College of Radiology. (2007). Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 205(2), 362-376. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.057>
- Avila, A., Bartholomew, A. J., Sosin, M., Deldar, R., Griffith, K. F., Willey, S. C., . . . Tousimis, E. A. (2020). Acute Postoperative Complications in Prepectoral versus Subpectoral Reconstruction following Nipple-Sparing Mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*, 146(6), 715e-720e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007326>
- Baker, N. F., Baecher, K. M., Hart, A. M., Styblo, T. M., Carlson, G. W., & Losken, A. (2020). The impact of axillary node surgery on outcomes following immediate breast reconstruction. *The breast journal*, 26(11), 2170-2176. <https://doi.org/10.1111/tbj.14070>
- Banuelos, J., Sabbagh, M. D., Roh, S. G., Nguyen, M. T., Lemaine, V., Tran, N. V., . . . Sharaf, B. (2019). Infections following Immediate Implant-Based Breast Reconstruction: A Case-Control Study over 11 Years. *Plastic and reconstructive surgery*, 144(6), 1270-1277. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006202>
- Bartelink, H., Horiot, J. C., Poortmans, P., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Barillot, I., . . . Pierart, M. (2001). Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1378-1387. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010874>
- Bartelink, H., Maingon, P., Poortmans, P., Weltens, C., Fourquet, A., Jager, J., . . . Collette, L. (2015). Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 16(1), 47-56. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71156-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71156-8)
- Bartels, S. A. L., Donker, M., Poncet, C., Sauvé, N., Straver, M. E., van de Velde, C. J. H., . . . Rutgers, E. J. T. (2023). Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(12), 2159-2165. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01565>
- Biganzoli, L., Marotti, L., Hart, C. D., Cataliotti, L., Cutuli, B., Kühn, T., . . . Rosselli Del Turco, M. (2017). Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *European journal of cancer*, 86, 59-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.017>
- Bijker, N., Donker, M., Wesseling, J., den Heeten, G. J., & Rutgers, E. J. (2013). Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Current treatment options in oncology*, 14(1), 75-87.
- Blough, J. T., Vu, M. M., Qiu, C. S., Mlodinow, A. S., Khavanin, N., Fine, N. A., & Kim, J. Y. S. (2018). Beyond 30 Days: A Risk Calculator for Longer Term Outcomes of Prosthetic Breast Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 6(12), e2065. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002065>
- Borm, K. J., Hörner-Rieber, J., Duma, N. M., Budach, W., Piroth, M. D., & Krug, D. (2025). De-escalation strategies in early breast cancer: implications of sentinel lymph node biopsy omission for adjuvant radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 201(6), 573-576. <https://doi.org/10.1007/s00066-025-02391-2>
- Boughey, J. C., Suman, V. J., Mittendorf, E. A., Ahrendt, G. M., Wilke, L. G., Taback, B., . . . Alliance for Clinical Trials in, O. (2013). Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*, 310(14), 1455-1461. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>

- Cabioglu, N., Hunt, K. K., Buchholz, T. A., Mirza, N., Singletary, S. E., Kuerer, H. M., . . . Meric-Bernstam, F. (2005). Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer*, 104(1), 20-29. <https://doi.org/10.1002/cncr.21121>
- Campbell, E. J., & Romics, L. (2017). Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 521-530. <https://doi.org/10.2147/bctt.s113742>
- Caplin, D. A., Calobrace, M. B., Wixtrom, R. N., Estes, M. M., & Canady, J. W. (2021). MemoryGel Breast Implants: Final Safety and Efficacy Results after 10 Years of Follow-Up. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(3), 556-566. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007635>
- Casella, D., Di Taranto, G., Marcasciano, M., Lo Torto, F., Barellini, L., Sordi, S., . . . Ribuffo, D. (2019a). Subcutaneous expanders and synthetic mesh for breast reconstruction: Long-term and patient-reported BREAST-Q outcomes of a single-center prospective study. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 72(5), 805-812. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.12.018>
- Casella, D., Di Taranto, G., Onesti, M. G., Greco, M., & Ribuffo, D. (2019b). A retrospective comparative analysis of risk factors and outcomes in direct-to-implant and two-stages prepectoral breast reconstruction: BMI and radiotherapy as new selection criteria of patients. *European journal of surgical oncology*, 45(8), 1357-1363. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.009>
- Caudle, A. S., Yang, W. T., Krishnamurthy, S., Mittendorf, E. A., Black, D. M., Gilcrease, M. Z., . . . Kuerer, H. M. (2016). Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *Journal of clinical oncology*, 34(10), 1072-1078. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094>
- Chan, S. W., Cheung, P. S., & Lam, S. H. (2010). Cosmetic outcome and percentage of breast volume excision in oncoplastic breast conserving surgery. *World journal of surgery*, 34(7), 1447-1452. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0278-x>
- Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, E., . . . Wang, Y. (2005). 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*, 366(9503), 2087-2106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7)
- Clough, K. B., Lewis, J. S., Couturaud, B., Fitoussi, A., Nos, C., & Falcou, M. C. (2003). Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of surgery*, 237(1), 26-34. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000041230.77663.22>
- Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., . . . Senn, H. J. (2015). Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*, 26(8), 1533-1546. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
- Cochrane, R. A., Valasiadou, P., Wilson, A. R., Al-Ghazal, S. K., & Macmillan, R. D. (2003). Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *The British journal of surgery*, 90(12), 1505-1509. <https://doi.org/10.1002/bjs.4344>
- Collins, L. C., Achacoso, N., Haque, R., Nekhlyudov, L., Fletcher, S. W., Quesenberry, C. P., Jr., . . . Habel, L. A. (2013). Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast cancer research and treatment*, 139(2), 453-460. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2539-5>
- Colwell, A. S., & Taylor, E. M. (2020). Recent Advances in Implant-Based Breast Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(2), 421e-432e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006510>

- Cserni, G., Gregori, D., Merletti, F., Sapino, A., Mano, M. P., Ponti, A., . . . Bussolati, G. (2004). Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *The British journal of surgery*, 91(10), 1245-1252.
<https://doi.org/10.1002/bjs.4725>
- de Boniface, J., Filtenborg Tvedskov, T., Rydén, L., Szulkin, R., Reimer, T., Kohn, T., . . . Christiansen, P. (2024). Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *New England Journal of Medicine*, 390(13), 1163-1175. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313487>
- de Boniface, J., Szulkin, R., & Johansson, A. L. V. (2021). Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA surgery*, 156(7), 628-637.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.1438>
- De La Cruz, L., Blankenship, S. A., Chatterjee, A., Geha, R., Nocera, N., Czerniecki, B. J., . . . Fisher, C. S. (2016). Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Annals of surgical oncology*, 23(10), 3247-3258.
<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5313-1>
- DeLong, M. R., Tandon, V. J., Bertrand, A. A., MacEachern, M., Goldberg, M., Salibian, A., . . . Wilkins, E. G. (2021). Review of Outcomes in Prepectoral Prosthetic Breast Reconstruction with and without Surgical Mesh Assistance. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(2), 305-315.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007586>
- Diaz, R., Degnim, A. C., Boughey, J. C., Nassar, A., & Jakub, J. W. (2012). A positive intramammary lymph node does not mandate a complete axillary node dissection. *American journal of surgery*, 203(2), 151-155.
- Elshanbary, A. A., Awad, A. A., Abdelsalam, A., Ibrahim, I. H., Abdel-Aziz, W., Darwish, Y. B., . . . Zaazouee, M. S. (2022). The diagnostic accuracy of intraoperative frozen section biopsy for diagnosis of sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients: a meta-analysis. *Environmental science and pollution research international*, 29(32), 47931-47941.
<https://doi.org/10.1007/s11356-022-20569-4>
- Elshof, L. E., Schmidt, M. K., Rutgers, E. J. T., van Leeuwen, F. E., Wesseling, J., & Schaapveld, M. (2018). Cause-specific Mortality in a Population-based Cohort of 9799 Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of surgery*, 267(5), 952-958.
<https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002239>
- Feliciano, Y., Mamtani, A., Morrow, M., Stempel, M. M., Patil, S., & Jochelson, M. S. (2017). Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised? *Annals of surgical oncology*, 24(6), 1492-1498.
<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5741-y>
- Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R. G., Deutsch, M., Fisher, E. R., . . . Wolmark, N. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1233-1241.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>
- Frederick, M. J., Lin, A. M., Neuman, R., Smith, B. L., Austen, W. G., Jr., & Colwell, A. S. (2015). Nipple-sparing mastectomy in patients with previous breast surgery: comparative analysis of 775 immediate breast reconstructions. *Plastic and reconstructive surgery*, 135(6), 954e-962e.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001283>
- Frey, J. D., Salibian, A. A., Choi, M., & Karp, N. S. (2020). Putting Together the Pieces: Development and Validation of a Risk-Assessment Model for Nipple-Sparing Mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(2), 273e-283e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006443>
- Furet, E., Peurien, D., Fournier-Bidoz, N., Servois, V., Rey, F., Fourquet, A., . . . Kirova, Y. M. (2014). Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? *European journal of surgical oncology*, 40(7), 830-834.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.009>

- Geng, C., Chen, X., Pan, X., & Li, J. (2016). The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 11(9), e0162605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162605>
- Gentile, P., Bernini, M., Orzalesi, L., Sordi, S., Meattini, I., Lessi, F., . . . Calabrese, C. (2021). Titanium-coated polypropylene mesh as innovative bioactive material in conservatives mastectomies and pre-pectoral breast reconstruction. *Bioactive Materials*, 6(12), 4640-4653. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.002>
- Gentile, P., & Cervelli, V. (2022). Systematic review: Oncological safety of reconstruction with fat grafting in breast cancer outcomes. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.08.026>
- Gentilini, O. D., Botteri, E., Sangalli, C., Galimberti, V., Porgiglia, M., Agresti, R., . . . Veronesi, P. (2023). Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 9(11), 1557-1564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3759>
- Giuliano, A. E., Ballman, K. V., McCall, L., Beitsch, P. D., Brennan, M. B., Kelemen, P. R., . . . Morrow, M. (2017). Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(10), 918-926. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
- Giuliano, A. E., Jones, R. C., Brennan, M., & Statman, R. (1997). Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 15(6), 2345-2350. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2345>
- Gravina, P. R., Pettit, R. W., Davis, M. J., Winocour, S. J., & Selber, J. C. (2019). Evidence for the Use of Acellular Dermal Matrix in Implant-Based Breast Reconstruction. *Seminars in plastic surgery*, 33(4), 229-235. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696986>
- Griebsma, M., de Roy van Zuidewijn, D. B., Grond, A. J., Siesling, S., Groen, H., & de Bock, G. H. (2014). Residual breast tissue after mastectomy: how often and where is it located? *Annals of surgical oncology*, 21(4), 1260-1266. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3383-x>
- Hamdi, M., Spano, A., Van Landuyt, K., D'Herde, K., Blondeel, P., & Monstrey, S. (2008). The lateral intercostal artery perforators: anatomical study and clinical application in breast surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 121(2), 389-396. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000298317.65296.cf>
- Harlow, S. P., Krag, D. N., Julian, T. B., Ashikaga, T., Weaver, D. L., Feldman, S. A., . . . Beitsch, P. D. (2005). Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Annals of surgery*, 241(1), 48-54. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000149429.39656.94>
- Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M. L., Dixon, J. M., Irwig, L., Brennan, M. E., & Solin, L. J. (2010). Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *European journal of cancer*, 46(18), 3219-3232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.043>
- Houssami, N., Macaskill, P., von Minckwitz, G., Marinovich, M. L., & Mamounas, E. (2012). Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European journal of cancer*, 48(18), 3342-3354. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.023>
- Hunt, K. K., Yi, M., Mittendorf, E. A., Guerrero, C., Babiera, G. V., Bedrosian, I., . . . Meric-Bernstam, F. (2009). Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Annals of surgery*, 250(4), 558-566. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b8fd5e>

- Johnson, D. J. (2021). Discussion: MemoryGel Breast Implants: Final Safety and Efficacy Results after 10 Years of Follow-Up. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(3), 567-568.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007691>
- Kelly, B. N., Faulkner, H. R., Smith, B. L., Korotkin, J. E., Lanahan, C. R., Brown, C., . . . Coopey, S. B. (2022). Nipple-Sparing Mastectomy versus Skin-Sparing Mastectomy: Does Saving the Nipple Impact Short- and Long-Term Patient Satisfaction? *Annals of surgical oncology*, 29(2), 1033-1040. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10767-8>
- Kim, T., Giuliano, A. E., & Lyman, G. H. (2006). Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*, 106(1), 4-16.
<https://doi.org/10.1002/cncr.21568>
- Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown, A. M., Harlow, S. P., Ashikaga, T., . . . Bowel, P. (2007). Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *The Lancet. Oncology*, 8(10), 881-888.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70278-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70278-4)
- Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown, A. M., Harlow, S. P., Costantino, J. P., . . . Wolmark, N. (2010). Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 11(10), 927-933.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2)
- Krastev, T., van Turnhout, A., Vriens, E., Smits, L., & van der Hulst, R. (2019). Long-term Follow-up of Autologous Fat Transfer vs Conventional Breast Reconstruction and Association With Cancer Relapse in Patients With Breast Cancer. *JAMA surgery*, 154(1), 56-63.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.3744>
- Krastev, T. K., Schop, S. J., Hommes, J., Piatkowski, A. A., Heuts, E. M., & van der Hulst, R. (2018). Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. *The British journal of surgery*, 105(9), 1082-1097. <https://doi.org/10.1002/bjs.10887>
- Kuehn, T., Bauerfeind, I., Fehm, T., Fleige, B., Hausschild, M., Helms, G., . . . Untch, M. (2013). Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet. Oncology*, 14(7), 609-618. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
- Kuehn, T., Vogl, F. D., Helms, G., Pueckler, S. V., Schirrmeister, H., Strueber, R., . . . German multi-institutional, t. (2004). Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *European journal of surgical oncology*, 30(3), 252-259. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2003.11.016>
- Kuemmel, S., Heil, J., Rueland, A., Seiberling, C., Harrach, H., Schindowski, D., . . . Reinisch, M. (2022). A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Annals of surgery*, 276(5), e553-e562. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004572>
- Landercasper, J., Attai, D., Atisha, D., Beitsch, P., Bosserman, L., Boughey, J., . . . Cody, H., 3rd. (2015). Toolbox to Reduce Lumpectomy Reoperations and Improve Cosmetic Outcome in Breast Cancer Patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Annals of surgical oncology*, 22(10), 3174-3183. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4759-x>
- Larson, K. E., Grobmyer, S. R., & Valente, S. A. (2018). Evaluation of recurrence patterns and survival in modern series of young women with breast cancer. *The breast journal*, 24(5), 749-754.
<https://doi.org/10.1111/tbj.13041>
- Lee, L. A., Silverstein, M. J., Chung, C. T., Macdonald, H., Sanghavi, P., Epstein, M., . . . Lagios, M. D. (2006). Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *American journal of surgery*, 192(4), 416-419.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.06.005>

- Liang, S., Hallet, J., Simpson, J. S., Tricco, A. C., & Scheer, A. S. (2017). Omission of axillary staging in elderly patients with early stage breast cancer impacts regional control but not survival: A systematic review and meta-analysis. *Journal of geriatric oncology*, 8(2), 140-147. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.12.003>
- Litieri, S., Werutsky, G., Fentiman, I. S., Rutgers, E., Christiaens, M. R., Van Limbergen, E., . . . Bartelink, H. (2012). Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 13(4), 412-419. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70042-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70042-6)
- Lyman, G. H., Giuliano, A. E., Somerfield, M. R., Benson, A. B., III, Bodurka, D. C., Burstein, H. J., . . . Winer, E. P. (2005). American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 23(30), 7703-7720. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.001>
- Magnoni, F., Corso, G., Gilardi, L., Pagan, E., Massari, G., Girardi, A., . . . Veronesi, P. (2022). Does failed mapping predict sentinel lymph node metastasis in cN0 breast cancer? *Future oncology*, 18(2), 193-204. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0470>
- Mannu, G. S., Wang, Z., Broggio, J., Charman, J., Cheung, S., Kearins, O., . . . Darby, S. C. (2020). Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ*, 369, m1570. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1570>
- Mansel, R. E., Fallowfield, L., Kissin, M., Goyal, A., Newcombe, R. G., Dixon, J. M., . . . Ell, P. J. (2006). Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(9), 599-609. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj158>
- Mansell, J., Weiler-Mithoff, E., Stallard, S., Doughty, J. C., Mallon, E., & Romics, L. (2017). Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. *Breast*, 32, 179-185. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.02.006>
- Martelli, G., Boracchi, P., Ardoino, I., Lozza, L., Bohm, S., Vetrella, G., & Agresti, R. (2012). Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial. *Annals of surgery*, 256(6), 920-924. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827660a8>
- Masannat, Y. A., Bains, S. K., Pinder, S. E., & Purushotham, A. D. (2013). Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast*, 22(2), 194-196. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.01.003>
- McCulley, S. J., Schaverien, M. V., Tan, V. K., & Macmillan, R. D. (2015). Lateral thoracic artery perforator (LTAP) flap in partial breast reconstruction. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 68(5), 686-691. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.01.008>
- Menes, T. S., Tartter, P. I., Bleiweiss, I., Godbold, J. H., Estabrook, A., & Smith, S. R. (2005). The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*, 12(11), 881-885. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.03.021>
- Metcalfe, K., Gershman, S., Ghadirian, P., Lynch, H. T., Snyder, C., Tung, N., . . . Narod, S. A. (2014). Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*, 348, g226. <https://doi.org/10.1136/bmj.g226>
- Mieog, J. S., van der Hage, J. A., & van de Velde, C. J. (2007). Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *The British journal of surgery*, 94(10), 1189-1200. <https://doi.org/10.1002/bjs.5894>
- Moo, T. A., Edelweiss, M., Hajiyeva, S., Stempel, M., Raiss, M., Zabor, E. C., . . . Morrow, M. (2018). Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Annals of surgical oncology*, 25(6), 1488-1494. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6429-2>

- Moran, M. S., Schnitt, S. J., Giuliano, A. E., Harris, J. R., Khan, S. A., Horton, J., . . . Morrow, M. (2014). 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. *Annals of surgical oncology*, 21(3), 704-716. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3481-4>
- Morrow, M., Van Zee, K. J., Solin, L. J., Houssami, N., Chavez-MacGregor, M., Harris, J. R., . . . Moran, M. S. (2016). Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of clinical oncology*, 34(33), 4040-4046. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.3573>
- Murphy, C., Anderson, P. R., Li, T., Bleicher, R. J., Sigurdson, E. R., Goldstein, L. J., . . . Freedman, G. M. (2011). Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 81(1), 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.067>
- NCCN. (2022). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 2.2022*. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network.
- Nelson, J. A., Allen, R. J., Jr., Polanco, T., Shamsunder, M., Patel, A. R., McCarthy, C. M., . . . Pusic, A. L. (2019). Long-term Patient-reported Outcomes Following Postmastectomy Breast Reconstruction: An 8-year Examination of 3268 Patients. *Annals of surgery*, 270(3), 473-483. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003467>
- Olinger, T. A., Berlin, N. L., Qi, J., Hamill, J. B., Kim, H. M., Pusic, A. L., . . . Momoh, A. O. (2020). Outcomes of Immediate Implant-Based Mastectomy Reconstruction in Women with Previous Breast Radiotherapy. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(6), 1029e-1036e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006811>
- Osswald, R., Boss, A., Lindenblatt, N., Vorburger, D., & Dedes, K. (2020). Does lipofilling after oncologic breast surgery increase the amount of suspicious imaging and required biopsies?-A systematic meta-analysis. *The breast journal*, 26(5), 847-859. <https://doi.org/10.1111/tbj.13514>
- Panayi, A. C., Foroutanjazi, S., Parikh, N., Haug, V., Kauke-Navarro, M., Diehm, Y. F., & Pomahac, B. (2022). The modified 5-item frailty index is a predictor of perioperative risk in breast reconstruction: An analysis of 40,415 cases. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 75(9), 2941-2954. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.04.035>
- Park, K. U., Somerfield, M. R., Anne, N., Brackstone, M., Conlin, A. K., Couto, H. L., . . . Torres, M. A. (2025). Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 43(14), 1720-1741. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00099>
- Piper, M., Peled, A. W., Sbitany, H., Foster, R. D., Esserman, L. J., & Price, E. R. (2016). Comparison of Mammographic Findings Following Oncoplastic Mammoplasty and Lumpectomy Without Reconstruction. *Annals of surgical oncology*, 23(1), 65-71. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4611-3>
- Potter, S., Conroy, E. J., Cutress, R. I., Williamson, P. R., Whisker, L., Thrush, S., . . . Holcombe, C. (2019). Short-term safety outcomes of mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction with and without mesh (iBRA): a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet. Oncology*, 20(2), 254-266. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30781-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30781-2)
- Radovanovic, Z., Ranisavljevic, M., Radovanovic, D., Vicko, F., Ivkovic-Kapicl, T., & Solajic, N. (2018). Nipple-Sparing Mastectomy with Primary Implant Reconstruction: Surgical and Oncological Outcome of 435 Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel)*, 13(5), 373-378. <https://doi.org/10.1159/000489317>
- Rakovitch, E., Nofech-Mozes, S., Narod, S. A., Hanna, W., Thiruchelvam, D., Saskin, R., . . . Paszat, L. (2013). Can we select individuals with low risk ductal carcinoma in situ (DCIS)? A population-based outcomes analysis. *Breast cancer research and treatment*, 138(2), 581-590. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2455-8>

- Reimer, T., Stachs, A., Veselinovic, K., Kühn, T., Heil, J., Polata, S., . . . Gerber, B. (2025). Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. *New England Journal of Medicine*, 392(11), 1051-1064. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412063>
- Robertson, S. A., Rusby, J. E., & Cutress, R. I. (2014). Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. *The British journal of surgery*, 101(8), 899-911. <https://doi.org/10.1002/bjs.9470>
- Rudenstam, C. M., Zahrieh, D., Forbes, J. F., Crivellari, D., Holmberg, S. B., Rey, P., . . . Coates, A. S. (2006). Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal of clinical oncology*, 24(3), 337-344. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.01.5784>
- Rusby, J. E., Paramanathan, N., Laws, S. A., & Rainsbury, R. M. (2008). Immediate latissimus dorsi miniflap volume replacement for partial mastectomy: use of intra-operative frozen sections to confirm negative margins. *American journal of surgery*, 196(4), 512-518. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.06.026>
- Safran, T., Al-Halabi, B., Viezel-Mathieu, A., Boileau, J. F., & Dionisopoulos, T. (2021). Skin-Reducing Mastectomy with Immediate Prepectoral Reconstruction: Surgical, Aesthetic, and Patient-Reported Outcomes with and without Dermal Matrices. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(5), 1046-1057. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007899>
- Salibian, A. A., Bekisz, J. M., Kussie, H. C., Thanik, V. D., Levine, J. P., Choi, M., & Karp, N. S. (2021). Do We Need Support in Prepectoral Breast Reconstruction? Comparing Outcomes with and without ADM. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 9(8), e3745. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000003745>
- Salibian, A. A., Frey, J. D., Bekisz, J. M., Karp, N. S., & Choi, M. (2019a). Ischemic Complications after Nipple-sparing Mastectomy: Predictors of Reconstructive Failure in Implant-based Reconstruction and Implications for Decision-making. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 7(5), e2280. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000002280>
- Salibian, A. A., Frey, J. D., Karp, N. S., & Choi, M. (2019b). Does Staged Breast Reduction before Nipple-Sparing Mastectomy Decrease Complications? A Matched Cohort Study between Staged and Nonstaged Techniques. *Plastic and reconstructive surgery*, 144(5), 1023-1032. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006121>
- Samiei, S., Simons, J. M., Engelen, S. M. E., Beets-Tan, R. G. H., Classe, J. M., Smidt, M. L., & Group, E. (2021). Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA surgery*, 156(6), e210891. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0891>
- Savolt, A., Peley, G., Polgar, C., Udvarhelyi, N., Rubovszky, G., Kovacs, E., . . . Matrai, Z. (2017). Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *European journal of surgical oncology*, 43(4), 672-679. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>
- Schaverien, M. V., Stallard, S., Dodwell, D., & Doughty, J. C. (2013). Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery - a systematic review. *European journal of surgical oncology*, 39(11), 1179-1185. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.07.240>
- Schwartz, J. D. (2019). Toward a More Definitive Goldilocks Mastectomy: Simultaneous Addition of the Lateral Intercostal Perforator Flap. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 7(3), e2132. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000002132>
- Seth, A. K., & Cordeiro, P. G. (2020). Stability of Long-Term Outcomes in Implant-Based Breast Reconstruction: An Evaluation of 12-Year Surgeon- and Patient-Reported Outcomes in 3489 Nonirradiated and Irradiated Implants. *Plastic and reconstructive surgery*, 146(3), 474-484. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007117>

- Sewart, E., Turner, N. L., Conroy, E. J., Cutress, R. I., Skillman, J., Whisker, L., . . . Potter, S. (2020). The Impact of Radiotherapy on Patient-reported Outcomes of Immediate Implant-based Breast Reconstruction With and Without Mesh. *Annals of surgery*, Jul 9 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004245>
- Sewart, E., Turner, N. L., Conroy, E. J., Cutress, R. I., Skillman, J., Whisker, L., . . . the Breast Reconstruction Research, C. (2021). Patient-reported outcomes of immediate implant-based breast reconstruction with and without biological or synthetic mesh. *BJS Open*, 5(1). <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zraa063>
- Skillman, J., McManus, P., Bhaskar, P., Hamilton, S., Roy, P. G., & O'Donoghue, J. M. (2022). UK Guidelines for Lipomodelling of the Breast on behalf of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery and Association of Breast Surgery Expert Advisory Group. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 75, 511-518. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.09.033>
- Sobti, N., Weitzman, R. E., Nealon, K. P., Jimenez, R. B., Gfrerer, L., Mattos, D., . . . Liao, E. C. (2020). Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Scientific reports*, 10(1), 1137. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58094-4>
- Sola, M., Alberro, J. A., Fraile, M., Santesteban, P., Ramos, M., Fabregas, R., . . . Vidal, S. (2013). Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Annals of surgical oncology*, 20(1), 120-127. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2569-y>
- Sorrentino, L., Regolo, L., Scoccia, E., Petrolo, G., Bossi, D., Albasini, S., . . . Corsi, F. (2019). Autologous fat transfer after breast cancer surgery: An exact-matching study on the long-term oncological safety. *European journal of surgical oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.05.013>
- Spear, S. L., Coles, C. N., Leung, B. K., Gitlin, M., Parekh, M., & Macarios, D. (2016). The Safety, Effectiveness, and Efficiency of Autologous Fat Grafting in Breast Surgery. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 4(8), e827. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000842>
- Stark, B., Magneli, M., van Heijningen, I., Parreira, C., Bosch, U., Rouif, M., & Halle, M. (2021). Considerations on the Demography of BIA-ALCL in European Countries Based on an E(A)SAPS Survey. *Aesthetic plastic surgery*, 45(6), 2639-2644. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02411-3>
- Stuart, K. E., Houssami, N., Taylor, R., Hayen, A., & Boyages, J. (2015). Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*, 15, 890. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1904-7>
- Tan, V. K., Goh, B. K., Fook-Chong, S., Khin, L. W., Wong, W. K., & Yong, W. S. (2011). The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *Journal of surgical oncology*, 104(1), 97-103. <https://doi.org/10.1002/jso.21911>
- Tang, R., Coopey, S. B., Colwell, A. S., Specht, M. C., Gadd, M. A., Kansal, K., . . . Smith, B. L. (2015). Nipple-Sparing Mastectomy in Irradiated Breasts: Selecting Patients to Minimize Complications. *Annals of surgical oncology*, 22(10), 3331-3337. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4669-y>
- Thamm, O. C., & Andree, C. (2018). Immediate Versus Delayed Breast Reconstruction: Evolving Concepts and Evidence Base. *Clinics in plastic surgery*, 45(1), 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2017.08.010>
- Thorarinsson, A., Frojd, V., Kolby, L., Ljungdal, J., Taft, C., & Mark, H. (2017). Long-Term Health-Related Quality of Life after Breast Reconstruction: Comparing 4 Different Methods of Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 5(6), e1316. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001316>

- Timbrell, S., Al-Himdani, S., Shaw, O., Tan, K., Morris, J., & Bundred, N. (2017). Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of surgical oncology*, 24(4), 1071-1076. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5673-6>
- Tung, N. M., Boughey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., . . . Zakalik, D. (2020). Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology*, 38(18), 2080-2106. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00299>
- Turton, P., El-Sharkawi, D., Lyburn, I., Sharma, B., Mahalingam, P., Turner, S. D., . . . Mercer, N. (2021). UK Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Expert Advisory Group (PRASEAG). *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 74(1), 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.10.064>
- Valachis, A., Nearchou, A. D., & Lind, P. (2014). Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 144(3), 443-455. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2890-1>
- Varghese, J., Gohari, S. S., Rizki, H., Faheem, M., Langridge, B., Kummel, S., . . . Schmid, P. (2021). A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction. *Breast*, 55, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.11.023>
- Verheувel, N. C., Voogd, A. C., Tjan-Heijnen, V. C. G., Siesling, S., & Roumen, R. M. H. (2018). Non-visualized sentinel nodes in breast cancer patients; prevalence, risk factors, and prognosis. *Breast cancer research and treatment*, 167(1), 147-156. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4483-2>
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., . . . Marubini, E. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1227-1232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>
- Veronesi, U., Marubini, E., Del Vecchio, M., Manzari, A., Andreola, S., Greco, M., . . . Rilke, F. (1995). Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(1), 19-27. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.1.19>
- Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., Galimberti, V., Luini, A., Zurrida, S., . . . Scarpa, D. (1999). Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(4), 368-373. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.4.368>
- Veronesi, U., Viale, G., Paganelli, G., Zurrida, S., Luini, A., Galimberti, V., . . . Vezzoli, D. (2010). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Annals of surgery*, 251(4), 595-600. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a>
- Virnig, B. A., Tuttle, T. M., Shamliyan, T., & Kane, R. L. (2010). Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(3), 170-178. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp482>
- Wang, F., Peled, A. W., Chin, R., Fowble, B., Alvarado, M., Ewing, C., . . . Sbitany, H. (2016). The Impact of Radiation Therapy, Lymph Node Dissection, and Hormonal Therapy on Outcomes of Tissue Expander-Implant Exchange in Prosthetic Breast Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 137(1), 1-9. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001866>
- Weaver, D. L., Ashikaga, T., Krag, D. N., Skelly, J. M., Anderson, S. J., Harlow, S. P., . . . Wolmark, N. (2011). Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 412-421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008108>

- Willey, S. C., Fan, K. L., Luvisa, K., Graziano, F. D., Lau, S. H. Y., Black, C. K., . . . Pittman, T. (2020). Predicting Ischemic Complications in the Inframammary Approach to Nipple-Sparing Mastectomy: The Midclavicular-to-Inframammary Fold Measurement. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(2), 251e-262e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006439>
- Yazar, S., Bengur, F. B., Altinkaya, A., Kara, H., & Uras, C. (2021). Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Implant-Based Reconstruction with or Without Skin Reduction in Patients with Large Ptotic Breasts: A Case-Matched Analysis. *Aesthetic plastic surgery*, 45(3), 956-967. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-02000-w>
- Zhang, H., Li, Y., Moran, M. S., Haffty, B. G., & Yang, Q. (2015). Predictive factors of nipple involvement in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 151(2), 239-249. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3385-4>
- Zhang, L., Jin, K., Wang, X., Yang, Z., Wang, J., Ma, J., . . . Guo, X. (2019). The Impact of Radiotherapy on Reoperation Rates in Patients Undergoing Mastectomy and Breast Reconstruction. *Annals of surgical oncology*, 26(4), 961-968. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07135-4>

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 (Clarke et al., 2005; Clarke, 2002; Darby et al., 2011; Overgaard et al., 1997; Overgaard et al., 1999; Ragaz et al., 1997; Ragaz et al., 2005; Recht et al., 2016; Recht et al., 2001).

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 pectoralisfascien.

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 strålebehandlingen 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.
- Vedrørende samtidig systemisk behandling, se 6.1.5.

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

Forutsetninger for anbefalingene:

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

Anbefaling knyttet til fraksjonsdose/totaldose

Ultra-hypofraksjonert behandling 5,2 Gy x 5 til 26 Gy (nøyaktig i henhold til FAST Forward protokollen) alternativt hypofraksjonert behandling 2.67 Gy x 15 anbefales til pasienter:

- Med infiltrerende brystkreft og pT1-2pN0 status etter BCT uten bruk av omfattende onkoplastiske teknikker hos pasienter som ikke skal ha boost, eller etter mastektomi
- Ultrahypofraksjonert behandling kan benyttes både ved strålebehandling mot helbryst, delbryst og brystvegg
- Etter BCT ved DCIS med grunnlag for stråleterapi kan ultra-hypofraksjonert behandling 5,2 Gy x 5 til 26 Gy (nøyaktig i henhold til FAST Forward protokollen) vurderes som alternativ til moderat hypofraksjonert behandling 2.67 Gy x 15

Moderat hypofraksjonert behandling 2.67 Gy x 15 anbefales ellers for all kurativ rettet strålebehandling for følgende grupper:

- Pasienter med infiltrerende brystkreft og pT1-2pN0 status etter BCT med bruk av omfattende onkoplastiske teknikker
- Pasienter som skal ha boost
- Pasienter med infiltrerende brystkreft hvor det er indikasjon for strålebehandling av regionale lymfeknuder (uavhengig av om det er gjennomført BCT eller mastektomi).
- 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). 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 %) (Clarke et al., 2005). 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 (Darby et al., 2011), **evidensnivå A**. Effekten på overlevelse vil avhenge av hvor stor risikoen for lokalt tilbakefall er i det enkelte tilfelle.

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 (Clarke et al., 2005). 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) (Overgaard et al., 1997; Overgaard et al., 1999; Ragaz et al., 1997; Ragaz et al., 2005). EBCTCG overview analyser bekrefter bedring i overlevelse ved lokoregional strålebehandling av mastektomerte lymfeknute positive pasienter, inkludert pasienter med pN1 lymfeknutestadium (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2023; McGale et al., 2014). Etter innføring av sentinel node teknikk, som innbefatter mer detaljert undersøkelse av lymfeknuten(e), ble det funnet flere pasienter med mikrometastaser til aksille. Det finnes ikke dokumentasjon for at strålebehandling gir overlevelsesegevinst i denne pasientgruppen, som jo i de fleste tilfeller tidligere ble klassifisert som pN0 (Clarke et al., 2005;

Nieweg et al., 2004). Basert på EBCTCG overview analysene og også en ny nordamerikansk studie (HR 0.76 for DFS; ikke signifikant for OS) (Whelan et al., 2015), er det grunnlag for å strålebehandle regionale lymfeknuteområder ved pN1 status der det er makroskopisk tumorinfiltrasjon (>2 mm).

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 strålebehandling, også ved pN1 (mic) (og pN0).

Følgende regionale lymfeknutestasjoner vurderes for lokoregional strålebehandling:

- **Aksillære lymfeknuter:** Etter adekvat aksilledisseksjon er strålebehandling av den dissekerte aksillen ikke nødvendig (tilsvarer minst ESTRO guideline nivå 1), da denne er kirurgisk adekvat behandlet. Kun bestråling av den ikke-dissekerte delen av aksillen anses da nødvendig (tilsvarer fra ESTRO guideline nivå 2 eller mediale halvpart av nivå 2 – med overgang til infraclaviculær region). Aksilleresidiv er relativt sjelden etter lokoregional strålebehandling. 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 (ESTRO guideline nivå 3-4):** 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 til større strålebelastning mot lunge og hjertenært område. To studier har vist nytte av slik strålebehandling, men behandlingen har da vært sammenlignet med å utelate bestråling av alle regionale lymfeknutestasjoner (Poortmans et al., 2015; Whelan et al., 2015). To andre studier har skilt ut effekt av parasternal bestråling fra de øvrige regionale lymfeknutestasjoner, den eldste (og minste) av disse studiene fant ingen overlevelsesgevinst ved strålebehandling av dette området, mens den andre (og største; dansk studie) viste signifikant bedret totaloverlevelse. (Hennequin et al., 2013; Thorsen et al., 2016; Thorsen et al., 2022). I sistnevnte studie, DBCG IMN1, med ca 15 års oppfølgingsstid ble det rapportert 4,7% redusert risiko for død og 3% for metastaser ved parasternal stråleterapi (Thorsen et al., 2022). Subgruppeanalyse for å identifisere pasienter som hadde spesiell nytte av parasternal stråleterapi ga ikke klare svar, og det er også en viss usikkerhet om data fra denne studien fortsatt er gyldige i dagens pasient-populasjon. DBCG IMN2-studien presentert på ESTRO 2024 viste effekt av å strålebehandle IMN uavhengig av tumorlokalisasjon hos pasienter som var blitt behandlet med moderne 3D baserte stråleteknikker og nyere systemterapi. Her fremkommer det at nytten ser ut til å være størst hos premenopausale, trippel negativ subtype, stor primærtumor og ved pN3. Studien inkluderte ikke pasienter som fikk neoadjuvant behandling. Mens IMN1 studien hadde data som indikerte mindre sikker nytte ved lateral primær-tumor og pN1 var denne trenden mindre synlig i data fra IMN2-studien (Nielsen et al., 2024). En metaanalyse fra EBCTCG viser at gevinsten av strålebehandling mot regionale lymfeknuter inkludert IMN er tydeligere på fjernmetastaser fremfor lokale og regionale tilbakefall (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2023). Lymfedrenasje til mammaria interna gebetet har vært rapportert hyppigere fra mediale/sentrale enn fra laterale deler av brystet

(Blumgart et al., 2011).

Konklusjon: Det er uklart hvilke pasienter som ikke har nytte av strålebehandling mot IMN. Data fra IMN2-studien peker på at særlig premenopausale pasienter og de med høyere risikoprofil basert på subtype, størrelse av primærtumor og antall positive lymfeknuter bør vurderes for strålebehandling mot IMN uavhengig av tumorlokalisasjon i brystet. Ved pN1 må det gjøres en totalvurdering av risikoprofil balansert mot dose til hjerte og lunger.

- **Interpectorale lymfeknuter.** I følge en stor studie som har kartlagt lymfedrenasje fra brystkreftsvulster, er det meget lav drenasje til interpectorale lymfeknuter (Blumgart et al., 2011). 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 strålefeldt.

Hypofraksjonert strålebehandling

Det foreligger nå flere publikasjoner med lang observasjonstid, der moderat hypofraksjonert strålebehandling ved invasiv brystkreft er sammenliknet med konvensjonell fraksjonering 2 Gy x 25, de største med 2.67 Gy x 15–16 (Bentzen et al., 2008; Haviland et al., 2013; Offersen et al., 2020; Whelan et al., 2010). 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 (Haviland et al., 2013). 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 (Haviland et al., 2013). 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 kardiovaskulær årsak mellom dem som var behandlet med konvensjonell eller hypofraksjonert bestråling (Chan et al., 2012). Etter 11.7 års median observasjonstid fant Stokes et al. heller ingen forskjell i cerebro/kardiovaskulær mortalitet mellom fraksjonsdoser ≤ 2 Gy og >2 Gy (Stokes et al., 2011). Selv om det er ønskelig med enda lenger observasjonstid, viste Darby et al. at høyeste risiko (excess rate ratio) for kardiovaskulær sykdom forårsaket av strålebehandling synes å være i de første 10 år (Darby et al., 2013). En annen studie viste også at moderne hypofraksjonering reduserer fraksjons-korrigert dose til hjertet sammenliknet med konvensjonell fraksjonering (Appelt et al., 2013).

I START studiene (A+B) fikk 11 % av de 4451 inkluderte pasientene strålebehandling mot regionale lymfeknuter. 12 % av alle pasientene var mastektomert (Haviland et al., 2013). 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). Moderat 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+ (Burstein et al., 2019; Coates et al., 2015). Første resultater fra den randomiserte Skagen trial 1 ble presentert på ESTRO 2025 (Offersen et al., 2025). Etter median 4 års oppfølging ble det ikke funnet økt risiko for lymfødem, lokoregionale tilbakefall eller metastaser ved moderat hypofraksjonert behandling. Endelig vurdering av resultatene inkludert brystkreftrelatert og totaldødelighet avventes endelig publikasjon.

Når det gjelder DCIS viser en metaanalyse av cirka 2500 pasienter inkludert i observasjonsstudier at hypofraksjonert behandling og konvensjonell fraksjonering gir samme lokale residiv-risiko, selv om randomiserte studier savnes som dokumentasjonen ved DCIS (Nilsson et al., 2015). Den randomiserte DBCG HYPO trial (Offersen et al., 2020) inkluderte 246 pasienter med DCIS og det ble ikke funnet noen forskjeller mellom konvensjonell og moderat hypofraksjonert behandling. Basert på dagens kunnskap oppfattes det ikke at DCIS og infiltrerende karsinom 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 ultrahypofraksjonering eller hypofraksjonering i forhold til konvensjonell fraksjonering.

Hypofraksjonert post-operativ stråleterapi med total behandlingstid fra en til to uker (ultra-hypofraksjonering) er nå undersøkt i flere studier (Meattini et al., 2020; Murray Brunt et al., 2020; Vicini et al., 2019; Whelan et al., 2019). Resultatene viser samsvarende lav risiko for lokale tilbakefall sammenlignet med standard behandling på tre uker. I FAST-Forward studien (Murray Brunt et al., 2020) ble to ulike eksperimentelle behandlingsarmer med enten 5,2 Gy x 5 = 26 Gy eller 5,4 Gy x 5 = 27 Gy undersøkt mot standard 2,67 Gy x 15 for pasienter som var operert for pT1-3, pN0-1, brystkreft. Målvolum var brystkjertel eller brystvegg ned til fascie. Regionale lymfeknuter ble ikke strålebehandlet i denne studien, men ble inkludert i en understudie fra 2017. En av fire pasienter fikk i tillegg sekvensiell boost, enten 2 Gy x 5 eller 2 Gy x 8. 10 års oppfølging viser at 26 Gy og 27 Gy gitt med 5 fraksjoner over en uke er non-inferior til 2,67 Gy x 15 med hensyn på lokal tumorkontroll (Brunt et al., 2025). Samlet er forekomst av seneffekter ikke statistisk forskjellig når 26 Gy-regimet og standard 2.67Gy x 15 sammenlignes. For behandlingsarmen 5,4 Gy x 5 = 27 Gy var det signifikant mer bivirkninger fra bryst/brystvegg sammenlignet med standardarmen, men forskjellene var små og forekomsten av alvorlige ($\geq$ grad 3) bivirkninger var svært lav i begge armer. En subgruppeanalyse har også vist lav risiko for akutte bivirkninger (Brunt et al., 2016).

Konklusjon: En ukes stråleterapi mot bryst/brystvegg med 5,2 Gy x 5 = 26 Gy nøyaktig i henhold til krav i FAST-Forward protokollen kan tilbys pasienter med pT1-2N0 brystkreftsykdom. Dette er i tråd med konsensusanbefaling fra ESTRO (Meattini et al., 2022). Det var få pasienter i Fast-Forward som ble operert med onkoplastiske teknikker så for denne gruppen er det begrenset data og det anbefales derfor forsiktighet ved bruk av ultra hypofraksjonering hos denne gruppen, spesielt der det er indikasjon for boost. Det samme gjelder ved umiddelbar rekonstruksjon. Det åpnes for at pasienter med ren DCIS (som var ekskludert i FAST-Forward-studien) også kan tilbys ultra hypofraksjonert behandling med 5,2 Gy x 5. Det foreligger ikke data for bruk av ultrahypofraksjonering konkomitant med T-DM1, og bør derfor ikke gis konkomitant.

Boostbestråling mot tumorsengen 2 Gy x 8 etter gjennomført helbrystbestråling 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 (Bartelink et al., 2001). 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 (Bartelink et al., 2007; Bartelink et al., 2015). Etter meget lang oppfølgingstid er det ikke vist overlevelsesegevinst av å gi boost (Bartelink et al., 2015). I den senere tid har moderne behandlingsteknikker gjort det mulig å gi tilleggsdose mot tumorområdet samtidig med bestråling av hele brystet etter brystbevarende kirurgi (simultan integrert boost). Hensikten er å korte ned behandlingstiden uten å øke risiko for lokalt tilbakefall eller toksisitet. Det foreligger nå resultater fra tre randomiserte studier med simultan integrert boost (SIB). Den største av disse, IMPORT High, inkluderte 2617 pasienter. Med en median oppfølgingstid på 74 måneder var lokal tilbakefallsrate lik når standard arm (40Gy/15 fraksjoner med sekvensiell boost 16Gy/8 fraksjoner) ble sammenlignet med SIB arm 1 (40Gy/15 fraksjoner med SIB 48Gy /15 fraksjoner) og arm 2 (40Gy/15 fraksjoner med SIB 53Gy/15 fraksjoner). Det var lik forekomst av bivirkninger i arm 1 som i standard armen, men noe høyere forekomst av bivirkninger for arm 2 (Coles et al., 2023). Samsvarende resultater med samme fraksjoneringsopplegg er funnet i NRG-RT0G 1005 studien som inkluderte 2262 pasienter, som ble presentert på ASTRO i 2022 (Vicini et al., 2022). I en annen studie som benyttet 50.4 Gy/28 fraksjoner med SIB dose 64.4 Gy/28 fraksjoner (Hörner-Rieber et al., 2021) ble det heller ikke funnet forskjeller mellom de to armene mhp lokal kontroll eller bivirkninger.

Konklusjon: På dette grunnlag kan simultan integrert boost anbefales som et alternativ til sekvensiell boost, når det er indikasjon for slik behandling.

Hyppighet av lokale residiver har blitt redusert etter hvert som det har skjedd forbedringer i den adjuvante systemiske behandling. Boostbestrålingstudiene som testet SIB har rapportert 5 års lokal residivrate på cirka 2%, som er mer enn en halvering av 5 års resultatene med boostbestråling i EORTC studien nevnt innledningsvis (Bartelink et al., 2001). Selv om studiepopulasjonene ikke er like, taler dette for at den absolutte nytteeffekten av boost er redusert som følge av mer effektiv adjuvant systembehandling. I tillegg til yngre alder, kan tumorkarakteristika, enten i form av høy histologisk grad eller DCIS i relasjon til tumor, gi økt risiko for lokale residiv, men med økt nytte av boostbestråling (Vrieling et al., 2017). I en post-hoc analyse av den danske IMN2-studien, hadde pasienter > 50 år med TNBC høyere risiko for lokale tilbakefall (Nielsen et al., 2025). Det foreligger ingen randomiserte data, slik at nytteeffekten av eventuell boost er usikker. Ut ifra dette er det ingen generell anbefaling som kan gis. Bruk av boostbestråling for pasienter > 50 år varierer internasjonalt. Boostbestråling for TNBC pasienter kan vurderes i enkelte tilfeller på individuelt grunnlag.

Oversikt over indikasjoner og behandlingsopplegg ved postoperativ strålebehandling ved infiltrerende cancer

Etter brystbevarende operasjon

Generelt om stråleterapi og marginer etter BCT ved infiltrerende cancer.

For å oppnå minimal risiko for lokale residiv, skal infiltrerende cancer være fjernet med frie reseksjonskanter («not ink on tumor») før strålebehandling. Mot hud og mot brystvegg vil vanligvis ikke disse grensene gjelde hvis det er utført reseksjon ut til hud og ned til epimysium.

Ingen lymfeknutemetastaser

Bestråling 2.67 Gy x 15 til 40 Gy, alternativt kan 5,2 Gy x 5 til 26 Gy benyttes, til pasienter med pT1-2N0 sykdom. I tillegg gis boost mot tumorsengen hos pasienter ≤ 40 (50) år, enten i form av simultan integrert boost (3.2 Gy x 15 til 48 Gy; dose til hele brystet 2.67 Gy x 15) eller 16 Gy i 2 Gy fraksjoner sekvensielt. Avhengig av vurderingen av dose mot risikoorganer/vev kan boost vurderes redusert til ekvivalent 10 Gy.

I de tilfeller der det er tumorceller i reseksjonskanten og ikke mer å hente kirurgisk, er det grunnlag for boost uavhengig av alder.

Både Lumina-studien (Whelan et al., 2023) og IDEA-studien (Jagsi et al., 2024) har vist lav risiko for tilbakefall etter 5 år hos post-menopausale pasienter med pT1N0, lav-risiko, ER+HER2- brystkreft som ikke har fått post-operativ stråleterapi, men som mottar adjuvant endokrin behandling.

Oppfølgingstiden er noe kort og begge studiene er relativt små (500 hhv 200 pas), men i spesielle tilfeller der det ikke er ønskelig å gi post-operativ stråleterapi grunnet komorbiditet eller tidligere stråleterapi kan det være et alternativ å utelate post-operativ stråleterapi forutsatt at det gis endokrin adjuvant behandling. Det avventes resultater fra studier som ser på om stråleterapi kan utelates også hos pasienter i denne risikogruppen som ikke mottar adjuvant endokrin behandling.

Med lymfeknutemetastaser (>2 mm tumorfokus)

Bestråling av brystet og regionale lymfeknuter til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner), eventuelt med boost mot tumorsengen (se over). Hvis det er gjennomført adekvat aksilledisseksjon 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 anbefales nedre del av aksillen inkludert, selv om det er utført adekvat aksilledisseksjon.

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

Bestråling av parasternalområdet vurderes/anbefales ved følgende situasjoner:

- Vurder IMN bestråling ved høyere risikoprofil basert på alder, subtype, størrelse primærtumor og antall positive lymfeknuter uavhengig av tumor lokalisasjon i brystet. Ved pN1 må det gjøres en totalvurdering av risikoprofil balansert mot dose til hjerte og lunger.
- Positiv sentinel node i mamma 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 samtidig negativ SN/aksille.

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 5,2 Gy x 5 til 26 Gy, alternativt kan 40 Gy gitt med 2.67 Gy fraksjoner benyttes.

Med lymfeknutemetastaser (>2 mm tumorfokus)

Bestråling av brystvegg og regionale lymfeknuter til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner). Hvis det er gjennomført adekvat aksilledisseksjon 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 anbefales nedre del av aksillen inkludert, selv om det er utført adekvat aksilledisseksjon.

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

Bestråling av parasternalområdet vurderes/anbefales ved følgende situasjoner:

- Vurder IMN bestråling ved høyere risikoprofil basert på alder, subtype, størrelse primærtumor og antall positive lymfeknuter uavhengig av tumor lokalisasjon i brystet. Ved pN1 må det gjøres en totalvurdering av risikoprofil balansert mot dose til hjerte og lunger.
- Positiv sentinel node i mamma 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.

Ved lokalavansert sykdom

Pasienter med lokalavansert sykdom (T3-T4 tumores og/eller cN2-3) 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, har det vært rapportert nytte av å gi lokoregional strålebehandling (Buchholz et al., 2002; Huang et al., 2004; McGuire et al., 2007). En ny studie (NSABP B-51 RTOG 1304) inkluderte pasienter med cT1-3 cN1 sykdom som oppnådde komplett patologisk respons for randomisering mellom regional lymfeknutebestråling versus ikke-regional bestråling (Mamounas et al., 2025). Etter median 5 års oppfølging var det ingen forskjell i antall lokoregionale residiver eller metastasefri overlevelse. Ut fra denne studien kan man vurdere å utelate regional stråleterapi hos pasienter med klinisk N1 som oppnår patologisk komplett respons (bryst og axille) etter neoadjuvant behandling. Dette gjelder først og fremst HER2+/HR- og trippel negative da oppfølgningstiden for hormonsreseptor positive

oppfattes å være for kort. Ved komplett patologisk respons kan man også vurdere å utelate boost-bestråling av tumorsengen.

Følgende retningslinjer gjelder:

Bestråling av bryst/brystvegg og regionale lymfeknuter til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner) (også ved cN0). Dersom det gjøres brystbevarende kirurgi etter neoadjuvant behandling av T3 tumores, gis i tillegg boost, enten i form av simultan integrert boost (3.2 Gy x 15 til 48 Gy; dose til hele brystet 2.67 Gy x 15) eller sekvensielt 16 Gy gitt med 2 Gy fraksjoner) mot tumorsengen hos pasienter ≤40 (50) år. Avhengig av vurderingen av dose mot risikoorganer/vev kan sekvensiell boost vurderes redusert til 10 Gy. Dersom det er utført adekvat aksilledisseksjon, 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 ikke er utført adekvat aksilledisseksjon, ved makroskopisk ekstranodal infiltrasjon (>2mm) og/eller tumorøyer i fettvevet (selv om det er gjennomført adekvat aksilledisseksjon), eller hvis «det kliniske bildet» før oppstart av neoadjuvant behandling vurderes å gi grunnlag for dette (for eksempel ved omfattende lymfeknutemetastaser).

Bestråling av parasternalområdet vurderes/anbefales ved følgende situasjoner:

- Vurder IMN bestråling ved høyere risikoprofil basert på alder, subtype, størrelse primærtumor og antall positive lymfeknuter uavhengig av tumor lokalisasjon i brystet. Ved pN1 må det gjøres en totalvurdering av risikoprofil balansert mot dose til hjerte og lunger.
- 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.

Man kan vurdere å utelate regional stråleterapi hos pasienter med klinisk N1 som oppnår patologisk komplett respons etter neoadjuvant behandling. Dette gjelder først og fremst HER2+/HR- og trippel negative da oppfølgingstiden for hormonsreseptor positive oppfattes å være for kort. Ved komplett patologisk respons kan man også vurdere å utelate boost-bestråling av tumorsengen.

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

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), enten i form av simultan integrert boost (3.2 Gy x 15 til 48 Gy eller sekvensielt 10- 16 Gy gitt med 2 Gy fraksjoner), etter individuell vurdering i forhold til risiko/nytteverdi. Dette forutsetter at ytterligere kirurgi ikke er mulig.

Samtidig systemisk behandling?

Strålebehandlingen skal av toksisitetshensyn ikke gis samtidig med adjuvant kjemoterapi.

Adjuvant endokrin behandling, tamoxifen, Zoladex og aromatasehemmer kan gis samtidig med strålebehandlingen.

Strålebehandling kan gis samtidig med trastuzumab og pertuzumab. T-DM1 kan vanligvis gis samtidig med strålebehandling 2.67 Gy x 15, men ikke ved fraksjonering 5,2 Gy x 5. Ved sistnevnte fraksjoneringsregime bør behandlingen oppstartes etter avsluttet strålebehandling. Konkomitant behandling med T-DM1 kan medføre noe økt risiko for strålereaksjoner.

For detaljert oversikt over anbefalinger knyttet til samtidig stråleterapi og nye medikamenter henvises til nylig publiserte ESTRO retningslinjer (Meattini et al., 2024), gjengitt i tabellarisk oversikt under:

		Kan kombineres	Kombineres ikke
Lokoregional strålebehandling	CDK4/6 hemmere		X
	trastuzumab/pertuzumab	X	
	T-DM1	X	ultrahypofraksjonert
	lapatinib	X	
	Anti PD1/PD-L1 hemmere	X	
Strålebehandling av metastaser	CDK4/6 hemmere	X (utenom hjerne)	X (ved hjernebestråling)
	trastuzumab/pertuzumab	X	
	T-DM1	X (utenom hjerne)	X (ved hjernebestråling)
	lapatinib	X	
	Anti PD1/PD-L1 hemmere	X	
	tucatinib		X
	Trastuzumab deruxtecan		X

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. Det anbefales ikke ultrahypofraksjonert behandling etter mastektomi med primær onkoplastisk protesekirurgi.

Strålebehandling og VAP (veneport)

Hvis det er foreliggende 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.

Strålebehandling og pacemaker

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

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 per i dag.

Strålebehandling ved arvelig brystkreft med påvist genfeil

Strålebehandling bør gis uavhengig av mutasjoner i BRCA1, BRCA2 eller moderat penetrante gener. Det er ingen holdepunkter for økt toksisitet eller risiko for kontralateral brystkreft ved strålebehandling dersom det foreligger slike mutasjoner (Tung et al., 2020). Men ved TP53 mutasjoner bør strålebehandling unngås dersom mulig, på grunn av økt risiko for stråleindusert kreft. Mastektomi er førstevalg hos kvinner med brystkreft og kimbane genfeil i TP53 (Tung et al., 2020).

DCIS

Anbefaling

Strålebehandling ved DCIS anbefales etter brystbevarende kirurgi ved alle størrelser grad II og III, samt ved grad I > 10 mm. DCIS skal vanligvis være fjernet med ≥ 2 mm frie reseksjonskanter før strålebehandling. Mot hud og mot brystvegg vil ikke disse grensene gjelde hvis det er utført reseksjon ut til hud og ned til epimysium.

Strålebehandling etter mastektomi for DCIS er ikke indisert dersom det ikke er «DCIS on ink». Ved utbredt knapp rand 0,1-2 mm må det utøves klinisk skjønn med tanke på om det er indikasjon for postmastektomi stråleterapi. Indikasjon for stråleterapi anbefales drøftet i MDT møte.

Behandlingsopplegg: Bestråling av bryst (evt brystvegg) til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner). Det åpnes for at pasienter med ren DCIS (som var ekskludert i fast-forward-studien) kan tilbys ultra hypofraksjonert behandling med 5,2 Gy x 5 selv om randomiserte studier på ultrahypo/hypofraksjonert behandling savnes som dokumentasjonen ved DCIS. Basert på dagens kunnskap oppfattes det ikke at DCIS og infiltrerende karsinom vil reagere forskjellig på de fraksjoneringsregimer som nevnes her. Det forventes heller ikke at det vil komme ytterligere studieresultater som vil belyse residivfri overlevelse av ultrahypofraksjonering eller hypofraksjonering i forhold til konvensjonell fraksjonering for DCIS.

Tidligere har det ikke vært anbefalt boostbestråling ved DCIS, men en fase 3 studie publisert i 2022 viser at en boostdose på 16Gy/8 fraksjoner reduserer absolutt risiko for lokalt tilbakefall med 4,4 %

etter fem år (fra 7.3% uten boost til 2.9% med boost). 44% av tilbakefallene var invasive. Boost ga ingen endring i overlevelse etter fem år, men førte til økt risiko for smerte og indurasjon (Chua et al., 2022). Boost anbefales ikke generelt ved DCIS, men kan vurderes i enkelte tilfeller etter nøye vurdering av residivrisiko uten boost (for eksempel alder under 50 år og DCIS grad 3) sammenholdt med risiko for seneffekter (som kan påvirkes av boost-volumets størrelse og lokalisasjon i brystet).

Flere randomiserte studier, inkludert en EBCTCG metaanalyse, har vist at stråleterapi halverer risiko for residiv etter brystbevarende operasjon for DCIS (Bijker et al., 2006; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al., 2010; Fisher et al., 1998; Holmberg et al., 2008; Houghton et al., 2003). EBCTCG metaanalysen viste at hos pasienter som ikke mottok adjuvant tamoxifen var forekomsten av residiv etter 10 år 29% uten stråleterapi, sammenlignet med 13 % ved bruk av stråleterapi (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al., 2010). Resultater etter 15 års observasjonstid viser en liten økning i residivrisiko for begge grupper, men effekten av stråleterapi er uendret (Donker et al., 2013). Relativ risikoreduksjon er uavhengig av subklassifikasjonen av DCIS, men den absolutte risiko for residiv er forskjellig. Risikoen for residiv var (uavhengig) assosiert med ung alder, middels eller lavt differensiert histologi, cribriformt eller solid vekstmønster, usikre marginer og 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.

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 oversiktsartikkel at årlig insidensrate for ipsilateralt residiv var 0.6 % pr år og for kontralateral brystkreft 0.5 % (Spronk et al., 2018). 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 (Offeren et al., 2018). 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 (Bartelink et al., 2001; Offeren et al., 2009).

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 med ekstern postoperativ partiell brystbestråling har nylig blitt publisert i en britisk multisenterstudie, IMPORT LOW (Kirby et al., 2025). Dette er den første fase 3 studien som har rapportert 10 års resultater for lokalt tilbakefall og morbiditet etter partiell brystbestråling med standard ekstern strålebehandlingsteknikk. Primært endepunkt i studien var lokalt residiv etter 5 år, og etter median oppfølging på 72.2. måneder ble det funnet 1.1 % (95 % CI 0.5–2.3) lokale residiver i kontrollgruppen med helbrystbestråling og 0.5 % (0.2–1.4) i gruppen som fikk partiell brystbestråling. Studien inkluderte kvinner ≥ 50 år operert med brystbevarende kirurgi $\pm$ adjuvant systemisk behandling, $pT \leq 3$ cm, $pN0-N1$, unifokalt invasivt adenokarsinom, grad 1–3 med reseksjonsmargin ≥ 2 mm. Oppdaterte 10 års oppfølgingsdata viser 2,8% (95% CI 1,8–4,5) lokale residiv i helbryst gruppen, og 3,0% (95% CI 1,9–4,8) i gruppen som fikk partiell brystbestråling. Det var ingen forskjell i brystspesifikk dødelighet.

Resultater fra den randomiserte danske studien DBCG PBI (n=880) fant 16 lokale residiver etter median 7.6 års oppfølgingstid og ingen forskjell mellom strålebehandling av hele brystet og partiell

strålebehandling gitt med standard ekstern strålebehandlingsteknikk (Offersen et al., 2022). Primært endepunkt i studien var grad 2-3 brystindurasjon 3 år etter strålebehandlingen, hvor partiell brystbestråling var non-inferiort sammenlignet med helbrystbestråling. Det var heller ingen forskjell i andre bivirkninger. Denne studien inkluderte kvinner ≥ 60 år etter brystbevarende kirurgi, med pT1, ER pos., HER2 negativt invasivt ikke-lobulært karsinom grad 1-2, pN0.

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 % (Strnad et al., 2016).

På bakgrunn av spesielt IMPORT LOW resultatene kan partiell strålebehandling fraksjonert 2,67 Gy x 15 eller 5,2 Gy x 5 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 karakteristika (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»)
- Dersom pasientene likevel er genomisk høy-risiko (Prosigna, OncotypeDX), er de ikke kandidater for delbrystbestråling (PBI).

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 og nærliggende områder ved partiell ekstern strålebehandling, sammenlignet med helbrystbestråling. Derfor følger vurderingen av reseksjonsmarginer de anbefalinger som gjelder for helbrystbestråling.

Intraoperativ strålebehandling (IORT)

IORT har blitt undersøkt i Targit-A og ELIOT studiene som randomiserte pasienter mellom IORT og standard ekstern stråleterapi (Orecchia et al., 2021; Vaidya et al., 2020; Vaidya et al., 2010). Etter median oppfølging på hhv 8,6 og 12,4 år viser IORT non-inferiority sammenlignet med helbrystbestråling i TARGIT-A og signifikant mer lokale og regionale tilbakefall i ELIOT. 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.

IORT bør helst gis innenfor rammen av en klinisk studie. Dersom slik behandling gis utenfor klinisk studie forutsettes det at pasientene på forhånd mottar adekvat informasjon om usikkerhetsaspektene ved behandlingen (kfr over), inkludert informasjon om hva som er primært anbefalt strålebehandling ved tilstanden i Handlingsprogrammet.

Definisjon av målvolum i henhold til ICRU

CT basert doseplan er nå sentral i strålebehandling av brystkreft. Det er derfor viktig å bringe retningslinjene i samsvar med de begreper som benyttes innenfor stråleterapi i henhold til

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) rapport ICRU 50 og oppdateringen i ICRU 62. Det norske KVIST-utvalget har beskrevet de forskjellige målvolum slik (se tabell 6.1).

Tabell 6.1

Definisjon av målvolum

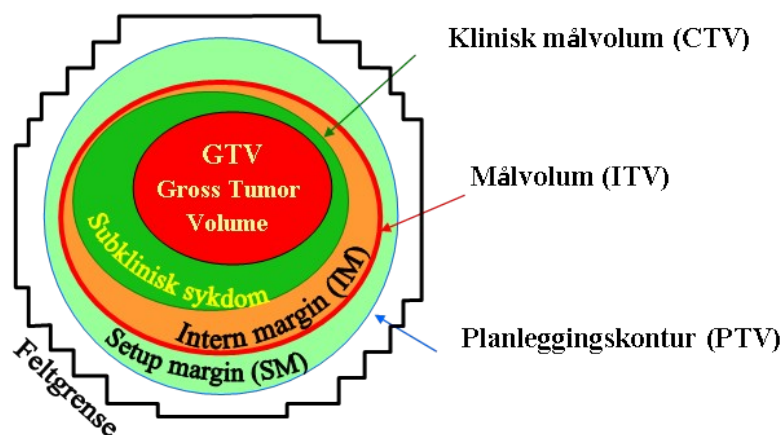
Volumdefinisjoner	
GTV (Gross Tumor Volume, Tumorumvolum)	Dette er den palperbare eller synlig/demonstrerbare utstrekning av malign vekst (i øyeblikksbilde).
CTV (Clinical Target Volume, Klinisk målvolum)	Dette er det vevsvolum som inneholder GTV og/eller subklinisk mikroskopisk malign sykdom (i øyeblikksbilde). 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 pasientoppstilling og feltinnstilling. For ekstern terapi er PTV definert i feltgeometri, det er avhengig av behandlingsteknikk og vil kunne gå på utsiden av pasienten. Dette volumet brukes til å bestemme feltform og feltstørrelse, men for bestemmelse av disse trenger en normalt bare projeksjon av PTV i BEV (Beams Eye View).
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 pasientoppstillingen ved hver behandling i forhold til strålefeltet. Slike usikkerheter og bevegelser kan skyldes:

- Interfraksjonelle bevegelser (posisjonering)
- Intrafraksjonelle bevegelser (under behandling)
- Behandlingsteknikk / planlegging
- Egenskaper ved behandlingsapparat og tilleggsutstyr

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).	

Oversikt over volumdefinisjonene



Figur 6.1 Skjematisk framstilling av volumer og marginer for definering av feltgrense. Gjengitt fra Levernes et al. (2003). I offentlig eie.

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 (Levernes et al., 2003).

Anbefalte målvolument og doser for postoperativ bestråling ved cancer mammae

GTV

Ved postoperativ bestråling har man som regel ikke noe GTV.

CTV

Basis for definisjon av CTV bryst/brystvegg/lymfeknuteregioner ved primært operabel brystkreft er presentert i ESTRO consensus guidelines (Offersen et al., 2015; Offersen et al., 2016). For tabellarisk oversikt, se pkt. . Praktisk tilnærming til bruk av malen i klinisk rutine vil være opp til de enkelte stråleterapiavdelinger.

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 dorsalt.

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: 2.67 Gy x 15 eller 5,2 Gy x 5.

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 strekke seg utover CTV ved helbryst-bestråling (CTVp_breast).

Måldose og fraksjonering: 5,2 Gy x 5 eller 2.67 Gy x 15.

CTV boost etter brystbevarende kirurgi

Med CT som grunnlag, omfatter dette volumet (ved postoperativ strålebehandling) *tumorsengen* definert ut i fra operasjonskavitet og den synlige postoperative reaksjon. Avgrensningen av tumorsengen (=CTV boost) gjøres ved hjelp av preoperativ diagnostikk, operasjonsbeskrivelse, operasjonshistologi og klips i tumorsengen. Klips er nødvendig ved boost-bestråling. Det anbefales å sette 2 klips i fascien under tumor samt i cranial, caudal, lateral og medial reseksjonskant. Hvor dypt (mot brystveggen) målvolument skal defineres, vil være avhengig av tumorlokalisasjon. Pasientens angivelse av tumors beliggenhet kan av og til også være til hjelp. Arret er ikke målvolument i seg selv. CTV boost bør alltid være innenfor området for CTVp breast.

Boost kan gis med følgende fraksjoneringer:

Enten sekvensiell boost med 5-8 fraksjoner á 2 Gy (dvs. 10-16 Gy i tillegg til måldose gitt til hele brystet) eller som simultan integrert boost med 3,2 Gy x 15 fraksjoner til 48 Gy (dose til hele brystet 40 Gy).

Målvolum

CTVp_Tumorbed = *tumorsengen* definert av klips og synlig postoperativ reaksjon. CTVp_Tumorbed skal omslutes av CTVp_Breast

PTVp_Tumorbed = CTVp_Tumorbed + 5 mm margin konsentrisk. PTVp_Tumorbed skal omslutes av PTVp_Breast.

Residualvolumet = CTVp_Breast – CTVp_Tumorbed

Ved simultan integrert boost: Max 30% av residualvolumet kan få 95% av rekvirert dose til boostvolumet.

Boost etter mastektomi:

I sjeldne tilfeller kan det etter mastektomi være indikasjon for å gi boost mot et område med usikker eller ufri reseksjonsflate. Definerings av målvolum vil i slike tilfeller være etter individuell vurdering. De samme fraksjoneringsregimer som er nevnt over kan benyttes som veiledende utgangspunkt.

Onkoplastikk og boost-bestråling

Indikasjon for strålebehandling inkludert boost mot tumorseng er den samme ved onkoplastisk BCT (OBCT) som ved BCT uten onkoplastiske teknikker. OBCS kan vanskeliggjøre boost-bestråling pga usikker lokalisering av 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. En studie av pasienter som gjennomgikk onkoplastisk brystkirurgi har vist at onkolog definerer et betydelig mindre boost-område enn operatør (Garreffa et al., 2020). I planleggingsprosessen anbefales 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.

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 intercostalrom 1–3. Dette svarer vanligvis til området fra den caudale begrensning av sternoclavikulærleddet til kranielege begrensning av costa IV.

Måldose og fraksjonering: 2.67 Gy x 15.

CTV aksille (CTVn_L1-L3)

Beliggenheten av aksillens nivåer er undersøkt med MR og CT (Dijkema et al., 2004; Takeda et al., 2000). Nivå I (CTVn_L1) ligger lateralt for m. pectoralis minor, nivå II (CTVn_L2) posteriovert for og nivå III (CTVn_L3; apikale aksillære lymfeknuter/infraclavikulære lymfeknuter) medialt for den samme muskel (laterale begrensning av nivå III er mediale kant av processus coracoideus).

Måldose og fraksjonering: 2.67 Gy x 15.

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: 2.67 Gy x 15.

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.

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 dyptet 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: 2.67 Gy x 15 eller 5,2 Gy x 5.

CTV etter rekonstruksjon med protese:

Nye ESTRO retningslinjer for inntegning av CTV etter rekonstruksjon med protese er publisert (Kaidar-Person et al., 2019). Disse retningslinjene benyttes som anbefalt utgangspunkt for inntegning av målvolum ved primær rekonstruksjon i Norge. [Lenke til ESTRO guidelines finnes her](#). 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 6.2ITV

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

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.

Bruk av bolus ved strålebehandling mot brystvegg etter mastektomi, med eller uten gjennomgått rekonstruksjon

Risiko for lokalt residiv etter postmastektomi stråleterapi hos pasienter uten hudinfiltrasjon er svært lav, om lag 3% etter 10 år. Bruk av bolus øker risiko for akutt og sen hudtoksisitet. Samtidig er det ikke vist at bolus reduserer risiko for lokalt tilbakefall eller brystkreftrelatert død, men vi har ikke resultater fra randomiserte studier (Nichol et al., 2021).

Bruk av bolus ved strålebehandling etter mastektomi anbefales ved hudinfiltrasjon, inflammatorisk tumor, inoperable og eksofytiske tumores (klinisk stadium T4b, c, d uavhengig av neoadjuvant behandlingseffekt og alle ypT4 uavhengig av cT klassifikasjon), lokale brystvegg-residiver, og i situasjoner med tumorinfiltrasjon (også ved DCIS) i ventral reseksjonsflate (Kaidar-Person et al., 2021). Tynn brystvegg vil i seg selv ikke være en indikasjon for bruk av bolus, men det kan være behov for individuell vurdering i slike tilfeller. Standard tangentielle teknikker vil vanligvis gi tilstrekkelig dosedekning ut mot hud, også ved tynn brystvegg.

Strålebehandlingsteknikk

Strålebehandlingsteknikk besluttes i tråd med den enkelte stråleterapiinstitusjons behandlingsopplegg. Konvensjonell strålebehandling (3D-CRT), tangentiell intensity modulated radiation therapy (t-IMRT), m-IMRT, hybrid volumetric modulated arc therapy (VMAT) eller full VMAT kan benyttes. Både m-IMRT og VMAT gir et større volum med lavdosebestråling til kontralateralt bryst og lunge, men gir samtidig vanligvis et mindre volum med høydose mot hjerte/ipsilaterale 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.

Risikoorganer

Hjerte

En studie som har analysert stråledoser til hjertet og risiko for kardiovaskulær sykdom og hjertedød (Darby et al., 2013) viste at det ikke er noen nedre dosegrense for risiko, men en relativ risikoøkning på 7.4 % for hver Gy i gjennomsnittsdose til hjertet. Den absolutte risiko for potensiell hjerteskaade er avhengig av pasientens kardiovaskulære risiko (komorbiditet) og hvor høy gjennomsnittsdose som gis til hjertet. Ut i fra beregningene som er utført i studien, er økt risiko for kardiovaskulær sykdom i løpet av 30 år meget lav dersom gjennomsnittsdosen til hjertet ikke overstiger 2–3 Gy. DBCG-studiene har også inkludert en undersøkelse av cardiotoxiskitet, som ikke viser endring i kardiovaskulær sykdomshyppighet ved mer moderne strålebehandling (Milo et al., 2021). Dette understøttes også av to store populasjonsbaserte studier (Darby et al., 2005; Giordano et al., 2005).

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 (Taylor et al., 2017). 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 for å dø av hjertesykdom. I motsetning har ikke-røykere som har fått stråledose til lunge/hjerte i tråd med moderne stråleplanlegging svært lav risiko (De Rose et al., 2025). En nylig publisert review om stråledose mot risikoorganer hos brystkreftpasienter har sammenfattet forslag til grenser for stråledoser mot risikoorganer (De Rose et al., 2025).

Inntegning av hjertet som risikoorgan kan gjøres ved å inkludere kun myocard (Taylor et al., 2017; Taylor et al., 2011) eller ved å inkludere pericard (Taylor et al., 2018), 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 (Duane et al., 2017) kan være et godt hjelpemiddel for denne risikoorganinntegningen.

Anbefaling

Stråledosen mot hjertet bør beskrives og rapporteres som gjennomsnittlig hjertedose (mean dose) i Gy (erstatte V25 %). Man bør tilstrebe en fysisk gjennomsnittsdose til hjertet under 2 Gy ved bruk av teknikker der deler av hjertet mottar full måldose (f.eks ved tangensialfelt). Ved moderne teknikker som VMAT der maksdosen til hjertet er betydelig lavere enn måldosen kan man gå noe høyere i fysisk gjennomsnittsdose, men gjennomsnittlig EQD2 til hjertet bør fortsatt være under 2 Gy.

Dersom VMAT teknikk benyttes bør det vurderes dosefordeling mot kardielle substrukturer. Inntegning av LAD anbefales med dose så lav som mulig, $D_{max} < 17\text{Gy}$. En ESTRO subgruppe arbeider med å definere hvilke substrukturer som er av betydning for utvikling av hjerteskader. Alle pasienter som skal ha strålebehandling for venstresidig ca mammae bør i utgangspunktet tilbys slik behandling pustestyr (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.

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.

Anbefaling

Ved strålebehandling 2.67 Gy x 15 mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner bør maksimum 35 % av lungen få en dose på 17 Gy eller mer ($V_{17Gy} \leq 35\%$). Dette tilsvarer $V_{20\leq 35\%}$ ved fraksjonering 2Gy x 25 (Lind et al., 2001). Ved strålebehandling 2.67 Gy x 15 kun mot bryst bør det tilstrebes at maksimum 15 % av samsidig lunge får en stråledose på 17 Gy eller mer ($V_{17Gy} \leq 15\%$). Ved ultrahypofraksjonert strålebehandling 5,2 Gy x 5 mot bryst/brystvegg bør maksimum 15% av lungen få en dose på 7,8 Gy eller mer ($V_{7,8Gy} \leq 15\%$).

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

Medulla

Maksimaldosen bør ikke overstige en middeldose på 50 Gy (vurdert i 2 Gy fraksjoner) i et volum på 1 cm³.

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. Likevel er det vist at kvinner under 40 år behandlet med stråledose >1 Gy til kontralateralt bryst har 2,5 ganger høyere risiko for å utvikle ny kontralateral brystkreft sammenliknet med ikke- bestrålte brystkreftpasienter (Stovall et al., 2008). Risikoen for å utvikle ny kontralateral brystkreft er omvendt relatert til alder og er doseavhengig. Det har blitt anbefalt å begrense gjennomsnittsdosen til hver kvadrant av det kontralaterale brystet til < 1 Gy, spesielt hos kvinner < 40 år. I utgangspunktet bør motsatt bryst ikke inkluderes i strålefeltet, dersom ikke dette er nødvendig for å sikre tilfredsstillende dosedekning i målvolument og dosen bør holdes så lavt som mulig. 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.

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 (Johansson et al., 2002; Westling et al., 1972). 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 (Delanian et al., 2012).

Det anbefales å etterstrebe en max punktdose i plexus brachialis på mindre eller lik 52 Gy vurdert i 2 Gy fraksjoner, 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 % vil moderat hypofraksjonert behandling (2.67 Gy x 15) til lymfeknuteregionene gi en Dmax på 44.5 Gy (nominelt), svarende til EQD2 = 55.1 Gy.

Ved maksimal punktdose 108 % vil moderat hypofraksjonert behandling (2.67 Gy x 15) til lymfeknuteregionene gi en Dmax på 43,3 Gy (nominelt), svarende til EQD2 = 52.8 Gy.

Ved maksimal punktdose 105 % vil moderat hypofraksjonert behandling (2.67 Gy x 15) til lymfeknuteregionene gi en Dmax på 42.05 Gy (nominelt), svarende til 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.

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 (Kaidar-Person et al., 2018).

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 (Abner et al., 1993; Alpert et al., 2005).

Hos pasienter med lokaliserte sene residiv i brystet etter tidligere brystbevarende behandling 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): residivfritt intervall flere år, 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. I tillegg anbefales alder ≥ 50 år, basert på at denne aldersgruppen i størst grad har vært inkludert i studier av rebestråling etter brystbevarende kirurgi (Abeloos et al., 2023), samt at lokal residivrisiko generelt er lavere hos eldre enn yngre pasienter (etter primærbehandlingen) (Bartelink et al., 2001; Bartelink et al., 2015). Vurderingen krever gjennomgang i multidisiplinært team som inkluderer onkolog med stråleterapierfaring. Ved beslutning om å gjennomføre brystbevarende kirurgi etterfulgt av rebestråling 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 (Hannoun-Levi et al., 2013), men partiell strålebehandling gitt med standard ekstern strålebehandlingsteknikk vil også være et godt alternativ og er undersøkt i en nylig publisert RTOG studie (Arthur et al., 2020). I denne studien, som ble startet i 2010, ble det gitt partiell brystbestråling i fraksjonering 1,5 Gy 2 ganger daglig til totaldose 45 Gy. Standard fraksjonering ved brystbestråling i dag er 2,67 Gy x 15 til totaldose 40 Gy og dette anses som et godt alternativ også i denne situasjonen, selv om data fra prospektive studier mangler.

- Abeloos, C. H., Purswani, J. M., Galavis, P., McCarthy, A., Hitchen, C., Choi, J. I., & Gerber, N. K. (2023). Different Re-Irradiation Techniques after Breast-Conserving Surgery for Recurrent or New Primary Breast Cancer. *Current oncology*, 30(1), 1151–1163.
<https://doi.org/10.3390/curroncol30010088>
- Abner, A. L., Recht, A., Eberlein, T., Come, S., Shulman, L., Hayes, D., . . . Harris, J. R. (1993). Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 11(1), 44–48.
<https://doi.org/10.1200/jco.1993.11.1.44>
- Alpert, T. E., Kuerer, H. M., Arthur, D. W., Lannin, D. R., & Haffty, B. G. (2005). Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 63(3), 845–851.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.035>
- Appelt, A. L., Vogelius, I. R., & Bentzen, S. M. (2013). Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 25(3), 147–152.
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.07.012>
- Arthur, D. W., Winter, K. A., Kuerer, H. M., Haffty, B., Cuttino, L., Todor, D. A., . . . White, J. R. (2020). Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(1), 75–82.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4320>
- Bartelink, H., Horiot, J. C., Poortmans, P., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Barillot, I., . . . Pierart, M. (2001). Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1378–1387.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa010874>
- Bartelink, H., Horiot, J. C., Poortmans, P. M., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Fourquet, A., . . . Collette, L. (2007). 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. *Journal of clinical oncology*, 25(22), 3259–3265.

- Bartelink, H., Maingon, P., Poortmans, P., Weltens, C., Fourquet, A., Jager, J., . . . Collette, L. (2015). Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 16(1), 47–56. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71156-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71156-8)
- Bentzen, S. M., Agrawal, R. K., Aird, E. G., Barrett, J. M., Barrett-Lee, P. J., Bentzen, S. M., . . . Yarnold, J. R. (2008). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*, 371(9618), 1098–1107.
- Bijker, N., Meijnen, P., Peterse, J. L., Bogaerts, J., Van Hoorebeeck, I., Julien, J. P., . . . Rutgers, E. J. (2006). 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. *Journal of clinical oncology*, 24(21), 3381–3387. <https://doi.org/10.1200/Jco.2006.06.1366>
- Blumgart, E. I., Uren, R. F., Nielsen, P. M., Nash, M. P., & Reynolds, H. M. (2011). Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 130(2), 699–705. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1737-2>
- Brunt, A. M., Cafferty, F., Wheatley, D. A., Patel, J., Sydenham, M. A., Kirby, A. M., . . . Bliss, J. M. (2025). 5025 Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week vs 3 weeks: 10-year efficacy and late normal tissue effects in the FAST-Forward randomised trial. *Radiotherapy and Oncology*, 206, S4429–S4430. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(25\)04201-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0167-8140(25)04201-X)
- Brunt, A. M., Wheatley, D., Yarnold, J., Somaiah, N., Kelly, S., Harnett, A., . . . Bliss, J. M. (2016). Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiotherapy and Oncology*, 120(1), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.02.027>
- Buchholz, T. A., Tucker, S. L., Masullo, L., Kuerer, H. M., Erwin, J., Salas, J., . . . Hortobagyi, G. N. (2002). Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *Journal of clinical oncology*, 20(1), 17–23. <https://doi.org/10.1200/Jco.20.1.17>
- Burstein, H. J., Curigliano, G., Loibl, S., Dubsy, P., Gnant, M., Poortmans, P., . . . Thurlimann, B. (2019). Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Annals of oncology*, 30(10), 1541–1557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
- Chan, E. K., Woods, R., Virani, S., Speers, C., Wai, E. S., Nichol, A., . . . Tyldesley, S. (2012). Accelerated hypofractionated versus conventional whole breast radiotherapy for localised left-sided breast cancer: the effect on long-term cardiac morbidity. *Cancer Research*, 72(24 Suppl 3), Abstract nr PD04–02. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Sabcs12-Pd04-02>
- Chua, B. H., Link, E. K., Kunkler, I. H., Whelan, T. J., Westenberg, A. H., Gruber, G., . . . Olivetto, I. A. (2022). Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 400(10350), 431–440. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01246-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01246-6)
- Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, E., . . . Wang, Y. (2005). 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*, 366(9503), 2087–2106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7)
- Clarke, M. J. (2002). Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD003647.
- Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., . . . Senn, H. J. (2015). Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*, 26(8), 1533–1546. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>

- Coles, C. E., Haviland, J. S., Kirby, A. M., Griffin, C. L., Sydenham, M. A., Titley, J. C., . . . Bliss, J. M. (2023). Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 401(10394), 2124–2137. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00619-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00619-0)
- Darby, S., McGale, P., Correa, C., Taylor, C., Arriagada, R., Clarke, M., . . . Peto, R. (2011). 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*, 378(9804), 1707–1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
- Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Bronnum, D., . . . Hall, P. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(11), 987–998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
- Darby, S. C., McGale, P., Taylor, C. W., & Peto, R. (2005). 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. *The Lancet. Oncology*, 6(8), 557–565. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5)
- De Rose, F., Carmen De Santis, M., Lucidi, S., Ray Colciago, R., Marino, L., Cucciarelli, F., . . . Meduri, B. (2025). Dose constraints in breast cancer radiotherapy. A critical review. *Radiotherapy and oncology*, 202, 110591. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110591>
- Delanian, S., Lefaix, J. L., & Pradat, P. F. (2012). Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiotherapy and Oncology*, 105(3), 273–282. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.10.012>
- Dijkema, I. M., Hofman, P., Raaijmakers, C. P., Lagendijk, J. J., Battermann, J. J., & Hillen, B. (2004). Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiotherapy and Oncology*, 71(3), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.02.017>
- Donker, M., Litière, S., Werutsky, G., Julien, J. P., Fentiman, I. S., Agresti, R., . . . Bijker, N. (2013). Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*, 31(32), 4054–4059. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.5077>
- Duane, F., Aznar, M. C., Bartlett, F., Cutter, D. J., Darby, S. C., Jagsi, R., . . . Taylor, C. W. (2017). A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 122(3), 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.01.008>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2023). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet*, 402(10416), 1991–2003. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01082-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01082-6)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa, C., McGale, P., Taylor, C., Wang, Y., Clarke, M., . . . Darby, S. (2010). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2010(41), 162–177. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgq039>
- Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., Mamounas, E., Costantino, J., Poller, W., . . . Kavanah, M. (1998). Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *Journal of clinical oncology*, 16(2), 441–452. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.2.441>
- Garreffa, E., Hughes-Davies, L., Russell, S., Lightowlers, S., & Agrawal, A. (2020). Definition of Tumor Bed Boost in Oncoplastic Breast Surgery: An Understanding and Approach. *Clinical breast cancer*, S1526-8209(20)30059-8 [epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.03.003>
- Giordano, S. H., Kuo, Y. F., Freeman, J. L., Buchholz, T. A., Hortobagyi, G. N., & Goodwin, J. S. (2005). Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(6), 419–424. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji067>

- Hannoun-Levi, J. M., Resch, A., Gal, J., Kauer-Dorner, D., Strnad, V., Niehoff, P., . . . Polgár, C. (2013). Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiotherapy and Oncology*, 108(2), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.026>
- Haviland, J. S., Owen, J. R., Dewar, J. A., Agrawal, R. K., Barrett, J., Barrett-Lee, P. J., . . . Yarnold, J. R. (2013). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet. Oncology*, 14(11), 1086–1094. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3)
- Hennequin, C., Bossard, N., Servagi-Vernat, S., Maingon, P., Dubois, J. B., Datchary, J., . . . Romestaing, P. (2013). Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 86(5), 860–866. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.03.021>
- Holmberg, L., Garmo, H., Granstrand, B., Ringberg, A., Arnesson, L. G., Sandelin, K., . . . Emdin, S. (2008). Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of clinical oncology*, 26(8), 1247–1252. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.7969>
- Houghton, J., George, W. D., Cuzick, J., Duggan, C., Fentiman, I. S., & Spittle, M. (2003). 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*, 362(9378), 95–102. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13859-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13859-7)
- Huang, E. H., Tucker, S. L., Strom, E. A., McNeese, M. D., Kuerer, H. M., Buzdar, A. U., . . . Buchholz, T. A. (2004). Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Journal of clinical oncology*, 22(23), 4691–4699. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.129>
- Hörner-Rieber, J., Forster, T., Hommertgen, A., Haefner, M. F., Arians, N., König, L., . . . Debus, J. (2021). Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) With Simultaneously Integrated Boost Shortens Treatment Time and Is Noninferior to Conventional Radiation Therapy Followed by Sequential Boost in Adjuvant Breast Cancer Treatment: Results of a Large Randomized Phase III Trial (IMRT-MC2 Trial). *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 109(5), 1311–1324. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.005>
- Jagsi, R., Griffith, K. A., Harris, E. E., Wright, J. L., Recht, A., Taghian, A. G., . . . El-Tamer, M. (2024). Omission of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Women With Breast Cancer With Low Clinical and Genomic Risk: 5-Year Outcomes of IDEA. *Journal of clinical oncology*, 42(4), 390–398. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02270>
- Johansson, S., Svensson, H., & Denekamp, J. (2002). Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 52(5), 1207–1219. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02743-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02743-2)
- Kaidar-Person, O., Dahn, H. M., Nichol, A. M., Boersma, L. J., de Ruysscher, D., Meattini, I., . . . Offersen, B. V. (2021). A Delphi study and International Consensus Recommendations: The use of bolus in the setting of postmastectomy radiation therapy for early breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 164, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.09.012>
- Kaidar-Person, O., Oldenborg, S., & Poortmans, P. (2018). Re-irradiation and Hyperthermia in Breast Cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 30(2), 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.11.004>

- Kaidar-Person, O., Vrou Offersen, B., Hol, S., Arenas, M., Aristei, C., Bourcier, C., . . . Poortmans, P. (2019). 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. *Radiotherapy and Oncology*, 137, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.010>
- Kirby, A. M., Finneran, L., Griffin, C. L., Brunt, A. M., Cafferty, F. H., Alhasso, A., . . . Bliss, J. M. (2025). Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for women with early breast cancer (UK IMPORT LOW): 10-year outcomes from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*, 26(7), 898–910. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(25\)00194-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(25)00194-9)
- Levernes, S., & Johannessen, D. C. (2003). *Volum og doser ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering* (Strålevern rapport 2003:12). Oslo: Statens strålevern. Hentet fra <https://dsa.no/publikasjoner/stralevernrapport-12-2003-volum-og-doser-ved-stralebehandling/straalevernrapport-2003-12-volum-og-doser-ved-stralebehandling-definisjoner-retningslinjer-dokumentasjon-rapportering.pdf>
- Lind, P. A., Wennberg, B., Gagliardi, G., & Fornander, T. (2001). Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast cancer research and treatment*, 68(3), 199–210. <https://doi.org/10.1023/a:1012292019599>
- Mamounas, E. P., Bandos, H., White, J. R., Julian, T. B., Khan, A. J., Shaitelman, S. F., . . . Wolmark, N. (2025). Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 392(21), 2113–2124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2414859>
- McGale, P., Taylor, C., Correa, C., Cutter, D., Duane, F., Ewertz, M., . . . Darby, S. (2014). 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*, 383(9935), 2127–2135. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60488-8)
- McGuire, S. E., Gonzalez-Angulo, A. M., Huang, E. H., Tucker, S. L., Kau, S. W., Yu, T. K., . . . Buchholz, T. A. (2007). Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 68(4), 1004–1009. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.023>
- Meattini, I., Becherini, C., Boersma, L., Kaidar-Person, O., Marta, G. N., Montero, A., . . . Coles, C. E. (2022). European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 23(1), e21–e31. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00539-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00539-8)
- Meattini, I., Becherini, C., Caini, S., Coles, C. E., Cortes, J., Curigliano, G., . . . Consensus Panellist Group. (2024). International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. *The Lancet. Oncology*, 25(2), e73–e83. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00534-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00534-x)
- Meattini, I., Marrazzo, L., Saieva, C., Desideri, I., Scotti, V., Simontacchi, G., . . . Livi, L. (2020). 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. *Journal of clinical oncology*, 38(35), 4175–4183. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00650>
- Milo, M. L. H., Thorsen, L. B. J., Johnsen, S. P., Nielsen, K. M., Valentin, J. B., Alsner, J., & Offersen, B. V. (2021). Risk of coronary artery disease after adjuvant radiotherapy in 29,662 early breast cancer patients: A population-based Danish Breast Cancer Group study. *Radiotherapy and oncology*, 157, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.010>

- Murray Brunt, A., Haviland, J. S., Wheatley, D. A., Sydenham, M. A., Alhasso, A., Bloomfield, D. J., . . . Yarnold, J. R. (2020). 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*, 395(10237), 1613–1626.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30932-6)
- Nichol, A., Narinesingh, D., Raman, S., Germain, F., Chan, E. K., Tran, E., . . . Truong, P. (2021). The Effect of Bolus on Local Control for Patients Treated With Mastectomy and Radiation Therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 110(5), 1360–1369.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.019>
- Nielsen, A. W. M., Thorsen, L. B. J., Overgaard, J., Özcan, D., Matthiessen, L. W., Maae, E., . . . Offersen, B. V. (2024). DBCG IMN2: Internal mammary node irradiation in 4541 high-risk breast cancer patients treated 2007-2014. *Radiotherapy and Oncology*, 194(Suppl 1), s728–s731.
- Nielsen, A. W. M., Thorsen, L. B. J., Özcan, D., Matthiessen, L. W., Maae, E., Milo, M. L. H., . . . Offersen, B. V. (2025). Local recurrence with and without a tumour-bed boost: A post-hoc analysis of the DBCG IMN2 study. *Radiotherapy and oncology*, 207, 110905.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2025.110905>
- Nieweg, O. E., & Bartelink, H. (2004). Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *European journal of cancer*, 40(2), 179–181.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.09.026>
- Nilsson, C., & Valachis, A. (2015). The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiotherapy and Oncology*, 114(1), 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.001>
- Offersen, B., Nielsen, H. M., Jacobsen, E. H., Nielsen, M. H., Krause, M., Stenbygaard, L., . . . Overgaard, J. (2018). OC-0596: Hypo- vs normofractionated radiation of early breast cancer in the randomized DBCG HYPO trial. *Radiotherapy and Oncology*, 127(Suppl 1), S312.
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(18\)30906-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(18)30906-X)
- Offersen, B. V., Alsner, J., Nielsen, H. M., Jakobsen, E. H., Nielsen, M. H., Krause, M., . . . Overgaard, J. (2020). 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. *Journal of clinical oncology*, 38(31), 3615–3625. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01363>
- Offersen, B. V., Alsner, J., Nielsen, H. M., Jakobsen, E. H., Nielsen, M. H., Stenbygaard, L., . . . Overgaard, J. (2022). Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Irradiation for Early Breast Cancer Patients in a Randomized Phase III Trial: The Danish Breast Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial. *Journal of clinical oncology*, 40(36), 4189–4197.
<https://doi.org/10.1200/jco.22.00451>
- Offersen, B. V., Alsner, J., Nielsen, H. M., Maae, E., Nielsen, M. H., Mjaaland, I., . . . Overgaard, J. (2025). 5027 DBCG Skagen trial 1: Phase III randomised trial of hypo- vs standard fractionated loco-regional radiotherapy in node-positive breast cancer patients. *Radiotherapy and oncology*, 206(Suppl 1), S4430–S4432. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(25\)04203-3](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(25)04203-3)
- Offersen, B. V., Boersma, L. J., Kirkove, C., Hol, S., Aznar, M. C., Biete Sola, A., . . . Poortmans, P. (2015). ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 114(1), 3–10.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.030>
- Offersen, B. V., Boersma, L. J., Kirkove, C., Hol, S., Aznar, M. C., Sola, A. B., . . . Poortmans, P. (2016). ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiotherapy and Oncology*, 118(1), 205–208.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.027>

- Offersen, B. V., Overgaard, M., Kroman, N., & Overgaard, J. (2009). Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 90(1), 1–13.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.08.005>
- Orecchia, R., Veronesi, U., Maisonneuve, P., Galimberti, V. E., Lazzari, R., Veronesi, P., . . . Intra, M. (2021). Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *The Lancet. Oncology*, 22(5), 597–608. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00080-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00080-2)
- Overgaard, M., Hansen, P. S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., . . . Zedeler, K. (1997). Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *New England Journal of Medicine*, 337(14), 949–955.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371401>
- Overgaard, M., Jensen, M. B., Overgaard, J., Hansen, P. S., Rose, C., Andersson, M., . . . Mouridsen, H. T. (1999). Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*, 353(9165), 1641–1648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09201-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09201-0)
- Poortmans, P. M., Collette, S., Kirkove, C., Van Limbergen, E., Budach, V., Struikmans, H., . . . Van den Bogaert, W. (2015). Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(4), 317–327.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415369>
- Ragaz, J., Jackson, S. M., Le, N., Plenderleith, I. H., Spinelli, J. J., Basco, V. E., . . . Olivotto, I. A. (1997). Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 337(14), 956–962.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371402>
- Ragaz, J., Olivotto, I. A., Spinelli, J. J., Phillips, N., Jackson, S. M., Wilson, K. S., . . . Manji, M. (2005). Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(2), 116–126. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh297>
- Recht, A., Comen, E. A., Fine, R. E., Fleming, G. F., Hardenbergh, P. H., Ho, A. Y., . . . Edge, S. B. (2016). Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Practical radiation oncology*, 6(6), e219–e234. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.08.009>
- Recht, A., Edge, S. B., Solin, L. J., Robinson, D. S., Estabrook, A., Fine, R. E., . . . Pfister, D. G. (2001). Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology*, 19(5), 1539–1569.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1539>
- Spronk, I., Schellevis, F. G., Burgers, J. S., de Bock, G. H., & Korevaar, J. C. (2018). Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *Breast*, 39, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.011>
- Stokes, E. L., Tyldesley, S., Woods, R., Wai, E., & Olivotto, I. A. (2011). Effect of nodal irradiation and fraction size on cardiac and cerebrovascular mortality in women with breast cancer treated with local and locoregional radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 80(2), 403–409. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.02.041>
- Stovall, M., Smith, S. A., Langholz, B. M., Boice, J. D., Jr., Shore, R. E., Andersson, M., . . . Bernstein, J. L. (2008). Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 72(4), 1021–1030. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.02.040>

- Strnad, V., Ott, O. J., Hildebrandt, G., Kauer-Dorner, D., Knauerhase, H., Major, T., . . . Polgar, C. (2016). 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*, 387(10015), 229–238. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00471-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00471-7)
- Takeda, A., Shigematsu, N., Kondo, M., Amemiya, A., Kawaguchi, O., Sato, M., . . . Kubo, A. (2000). The modified tangential irradiation technique for breast cancer: how to cover the entire axillary region. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 46(4), 815–822. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00463-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00463-0)
- Taylor, C., Correa, C., Duane, F. K., Aznar, M. C., Anderson, S. J., Bergh, J., . . . McGale, P. (2017). Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *Journal of clinical oncology*, 35(15), 1641–1649. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.0722>
- Taylor, C., McGale, P., Brønnum, D., Correa, C., Cutter, D., Duane, F. K., . . . Ewertz, M. (2018). Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *Journal of clinical oncology*, 36(22), 2288–2296. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6351>
- Taylor, C. W., Brønnum, D., Darby, S. C., Gagliardi, G., Hall, P., Jensen, M. B., . . . Ewertz, M. (2011). Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977–2001. *Radiotherapy and Oncology*, 100(2), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.01.020>
- Thorsen, L. B., Offersen, B. V., Danø, H., Berg, M., Jensen, I., Pedersen, A. N., . . . Overgaard, J. (2016). DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 34(4), 314–320. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.6456>
- Thorsen, L. B. J., Overgaard, J., Matthiessen, L. W., Berg, M., Stenbygaard, L., Pedersen, A. N., . . . Offersen, B. V. (2022). Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study. *Journal of clinical oncology*, Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00044>
- Tung, N. M., Boughey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., . . . Zakalik, D. (2020). Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology*, 38(18), 2080–2106. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00299>
- Vaidya, J. S., Bulsara, M., Baum, M., Wenz, F., Massarut, S., Pigorsch, S., . . . Tobias, J. S. (2020). 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*, 370, m2836. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2836>
- Vaidya, J. S., Joseph, D. J., Tobias, J. S., Bulsara, M., Wenz, F., Saunders, C., . . . Baum, M. (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*, 376(9735), 91–102. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60837-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60837-9)
- Vicini, F. A., Cecchini, R. S., White, J. R., Arthur, D. W., Julian, T. B., Rabinovitch, R. A., . . . Wolmark, N. (2019). 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*, 394(10215), 2155–2164. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32514-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32514-0)

- Vicini, F. A., Winter, K., Freedman, G. M., Arthur, D. W., Hayman, J. A., Rosenstein, B. S., . . . White, J. R. (2022). NRG RTOG 1005: A Phase III Trial of Hypo Fractionated Whole Breast Irradiation with Concurrent Boost vs. Conventional Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost Following Lumpectomy for High Risk Early-Stage Breast Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 114(3 Suppl), S1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.2320>
- Vrieling, C., van Werkhoven, E., Maingon, P., Poortmans, P., Weltens, C., Fourquet, A., . . . Bartelink, H. (2017). Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 3(1), 42–48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3031>
- Westling, P., Svensson, H., & Hele, P. (1972). Cervical plexus lesions following post-operative radiation therapy of mammary carcinoma. *Acta radiologica: therapy, physics, biology*, 11(3), 209–216. <https://doi.org/10.3109/02841867209130761>
- Whelan, T. J., Julian, J. A., Berrang, T. S., Kim, D. H., Germain, I., Nichol, A. M., . . . Olivotto, I. A. (2019). 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*, 394(10215), 2165–2172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32515-2)
- Whelan, T. J., Olivotto, I. A., Parulekar, W. R., Ackerman, I., Chua, B. H., Nabid, A., . . . Levine, M. N. (2015). Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(4), 307–316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415340>
- Whelan, T. J., Pignol, J. P., Levine, M. N., Julian, J. A., MacKenzie, R., Parpia, S., . . . Freeman, C. (2010). Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(6), 513–520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>
- Whelan, T. J., Smith, S., Parpia, S., Fyles, A. W., Bane, A., Liu, F. F., . . . Levine, M. N. (2023). Omitting Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Luminal A Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 389(7), 612–619. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302344>

Adjuvant og neoadjuvant systemisk behandling

Adjuvant behandling

For skjematisk oversikt over anbefalt behandling, henvises til tabellariske oversikter senere i kapitlet. ("Anbefalinger for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status dersom Prosignatest er utført" og "Anbefalinger for pasienter hvor det ikke er indikasjon for genekspresjonstest eller det ikke foreligger").

Risikoen for senere metastaser etter kun lokal behandling av brystkreft (kirurgi +/- stråleterapi) øker med økende tumorstørrelse, ved lymfeknutespredning og økende antall affiserte lymfeknuter (Quiet et al., 1995; Rosen et al., 1989a; Rosen et al., 1989b). Men selv pasienter med små tumores uten lymfeknutemetastaser kan utvikle fjernspredning (Hanrahan et al., 2006). 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 (Grogan et al., 2001; Kollias et al., 1999; Reed et al., 2000). Effekt av systemisk adjuvant behandling på overlevelse har vært testet ut i en rekke store randomiserte studier, – hvor resultatene fra enkeltstudier i tillegg har blitt registrert i European Breast Cancer Trialist Collaborative Group's (EBCTCG) database. Dette har ført til at data har kunnet analyseres fra mer enn 140.000 kvinner i randomiserte studier med klinisk oppfølging over mer enn 15–20 år (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005). Resultatene viser at kjemoterapi reduserer 10 års risiko for død av brystkreft med 1/3 (Peto et al., 2012). Endokrin behandling i form av tamoxifen i 5 år hos østrogen-reseptor positive pasienter fører til ca 30 % relativ mortalitetsreduksjon (Davies et al., 2011). 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 (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005).

Det benyttes prediktive faktorer for valg av nivå og type adjuvant systemisk behandling.

Østrogenreseptor (ER) status er en viktig prediktiv faktor for effekt av endokrin behandling. HER2 tilhører EGF reseptor familien og har tyrosin kinase aktivitet. HER2 amplifikasjon/overekspressjon har vært oppfattet som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom (Slamon et al., 1987; Slamon et al., 1989). 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.) (Cameron et al., 2017; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG), 2021; Perez et al., 2014; Perez et al., 2011; Piccart-Gebhart et al., 2005; Romond et al., 2005; Slamon et al., 2011).

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. Testene er nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos lymfeknute-negative pasienter med ER+HER2- svulster (skiller høy/lav-proliferative; LumA vs LumB), som har betydning for behandlingsvalg (Albain et al., 2010; Cardoso et al., 2016; Dowsett et al., 2013; Filipits et al., 2014; Gluz et al., 2016; Gnant et al., 2015; Nielsen et al., 2010; Paik et al., 2006; Piccart et al., 2021b; Sestak et al., 2013; Sparano et al., 2018; Sparano et al., 2015; Wirapati et al., 2008). Resultater fra randomiserte studier viser også at genekspresjonsprofil-tester

(Oncotype Dx og Mammaprint) kan identifisere pasienter med ingen eller meget liten nytte av kjemoterapi, – som ellers ville vært kandidat for slik behandling (Cardoso et al., 2016; Piccart et al., 2021b; Sparano et al., 2018; Sparano et al., 2019). 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 intermediaær ROR score (Lænkholm et al., 2018). Bruk av genekspresjonsprofil-tester hos pN1 pasienter har også vært testet i flere studier, inkludert DBCG studien (Prosigna), MINDACT studien og RxPONDER studien (Harris et al., 2016; Kalinsky et al., 2021; Krop et al., 2017; Lænkholm et al., 2018; Piccart et al., 2021b). RxPONDER studien rapporterte at postmenopausale HR+HER2- pN1 pasienter med OncotypeDx RS score <25 hadde samme sykdomsfrie overlevelse med eller uten kjemoterapi, mens premenopausale pasienter som fikk kjemoterapi hadde bedre sykdomsfri overlevelse (Kalinsky et al., 2021). Det er også utført eksplorative subgruppeanalyser i TAILORx og MINDACT studiene basert på alder/menopausal status (se under), med tilsvarende resultat.

Forhold av betydning for vurdering av grunnlag for bruk av kjemoterapi for pasienter med HR+HER2- brystkreft inkludert bruk av genekspresjonprofiler og i forhold til alder.

Både TAILORx MINDACT og RxPONDER viste ingen nytte av kjemoterapi hos postmenopausale >50 år hos pN0 (TAILORx, MINDACT) eller pN1 ER+HER2- pasienter (MINDACT, RxPONDER) med lavere risikoprofil ut fra genekspresjonresultat (TAILORx, RxPONDER: OncotypeDx; MINDACT: Mammaprint), uavhengig av klinisk risikoprofil (pTpN+Grad) (Kalinsky et al., 2021; Piccart et al., 2021b; Sparano et al., 2018). Men det er rapportert cirka 5% lavere residivrisiko ved kjemoterapi etterfulgt av endokrin behandling hos premenopausale pasienter <50 år med høy klinisk risikoprofil. Samtidig er det ikke kontrollert for den ovariesupprimerende effekt av kjemoterapi i armene med kun endokrin behandling. Av de som var i behandlingsarm uten kjemoterapi mottok kun 13-20% av pasientene LH/RH agonist. Resultatene viser at forskjellen i metastasefri overlevelse mellom armene i MINDACT studien først fremkom etter cirka 4 års follow-up og ble tydeligere ved lengre tids follow-up. Dette er i kontrast til resultatene fra EBCTCG overview analysene som viser at effektforskjell ved bruk av kjemoterapi er til stede de første 5 årene etter behandlingen er gitt. Videre indikerte analyser i TAILORx studien at kjemoterapi + endokrin terapi ga færre residiv enn endokrin terapi alene hos premenopausale i 40-årene, og at forskjellen ikke var synlig for pasienter under 40 år, postmenopausale i aldersgruppen 45-50 år eller hos pasienter over 50 år (Sparano et al., 2019). I SOFT studien, som testet effekt av å gi goserelin i kombinasjon med tamoxifen sammenlignet med tamoxifen alene, var effekten av goserelin på overlevelse først signifikant ved analyse etter 8 års median observasjonstid (ikke signifikant ved cirka 5 års oppfølgingstid) og med effektforskjeller i samme omfang som de over nevnte studier (Francis et al., 2018; Francis et al., 2015). Disse resultatene taler for at hele eller deler av effekten av kjemoterapi hos premenopausale er knyttet til ovariesupprimerende effekt. Vi må avvente resultatet av ytterligere studier, inkludert OPTIMA studien, før vi kan skille ut

eventuell tumorrettet kjemoterapi effekt fra effekten på ovariene. **Hos premenopausale HR+HER2- pN0** pasienter med høyere klinisk risikoprofil vil det være grunnlag for kjemoterapi etterfulgt av endokrin behandling. Endokrin behandling som inkluderer goserelin kan vurderes som alternativ til kjemoterapi. Genprofilanalyse vil kunne påvirke grunnlaget for bruk av kjemoterapi. Hos premenopausale HR+HER2- pN1 pasienter vil primærvalget i utgangspunktet være kjemoterapi etterfulgt av endokrin behandling. Hvis ikke kjemoterapi benyttes bør endokrin behandling inkludere goserelin. Konferer tabellariske oversikter over adjuvant behandlingsanbefaling i slutten av kapitlet.

Bruk av Ki67 kan være 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 (Coates et al., 2015; Goldhirsch et al., 2009; Goldhirsch et al., 2013b; Goldhirsch et al., 2011). 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 multivariatanalyser når genprofiltester er inkludert (Gluz et al., 2016; Nielsen et al., 2010; Ohnstad et al., 2017). 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 (Baak et al., 2008; Baak et al., 2007; Klintman et al., 2013; Lende et al., 2011). Histologisk grad gir også informasjon om proliferasjonsgrad.

Anbefalingene 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. Anbefalinger er også vurdert opp mot internasjonale anbefalinger om indikasjon for adjuvant behandling (Burststein et al., 2021a; Burststein et al., 2021b; Curigliano et al., 2023). Dette inkluderer også anbefalinger om bruk av prognostiske og prediktive biomarkører (Andre et al., 2019; Harris et al., 2016). Anbefalingene 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. 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 oversikter senere i kapitlet.

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 hva som er beskrevet i de følgende avsnitt (pkt. –).

Ved høy alder/morbiditet vil det kunne være behov for at behandlingsopplegget tilpasses individuelt. I slike tilfeller kan det være behov for geriatrisk vurdering, vurdering av forventet levetid, - i hvilken grad andre sykdommer kan påvirke nytten av en behandling, - og pasientpreferanse. Det henvises til retningslinjer fra EUSOMA og International Society of Geriatric Oncology for ytterligere informasjon (Biganzoli et al., 2021). Disse inneholder også vurderinger innenfor andre områder enn det som er relevant for dette kapitlet.

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) (Davies et al., 2011). 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 endometrie-cancer 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 (Bliss et al., 2012; Coates et al., 2007; Coombes et al., 2007; Cuzick et al., 2010; Forbes et al., 2008; Jakesz et al., 2005; Mouridsen et al., 2009; Muss et al., 2008; Regan et al., 2011; Ruhstaller et al., 2019). En EBCTCG overview analyse har dokumentert dette ytterligere, og det er også vist bedret totaloverlevelse (Dowsett et al., 2015). 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 (Mouridsen et al., 2009).

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

En dansk kohortstudie av over 30000 postmenopausale kvinner som ble publisert i 2024, undersøkte risikoen for kardiovaskulær sykdom ved bruk av aromatasehemmer. Studien viste ingen effekt av AI på kardiovaskulær sykdom, selv om det fremdeles trengs ytterligere studier for definitiv avklaring av effekt på individuell hjertesvikt (Lund et al., 2024). Dette betyr at det ikke er grunnlag for å unnlate å benytte aromatasehemmer i forhold til eventuell fremtidig kardiovaskulær sykdom.

Hormonreseptorstatus og Her-2 status 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 (Davies et al., 2013; Gray et al., 2013). I tillegg er det gjort en metaanalyse av disse studiene (Gray et al., 2013). 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) (Goss et al., 2013).

En rekke studier har testet forskjellige utvidede behandlingstidslengder med AI, fra 6–10 år total behandlingstid (MA17R, IDEAL, DATA, NSABP B-42, ABCSG-16, AERAS) (Blok et al., 2018; Gnani et al., 2021; Goss et al., 2016; Iwase et al., 2023; Mamounas et al., 2019; Tjan-Heijnen et al., 2017). MA17R studien (ytterligere 5 år letrozol vs placebo etter initialt 0–5 år med tamoxifen [median 5 år], etterfulgt av 5 år letrozol) viste 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 er ikke vist effekt på totaloverlevelse så langt (Goss et al., 2016). EBCTCG overview-analyser har vist at det er vedvarende risiko for sene residiv hos hormonreseptor positive pasienter, og at dette er spesielt viktig for pasienter som vurderes som

høyriskopasienter (Pan et al., 2017). 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 (Mamounas et al., 2019). 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 (Mamounas et al., 2020). 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 (Tjan-Heijnen et al., 2017). I GIM4 studien (publisert i 2021), hvor pasientene ble randomisert til 2-3 år versus 5 år AI behandling etter 2-3 år med tamoxifen, ble det etter median 12 års oppfølgingstid funnet en klar bedring i DFS (5%) og OS (4%)(HR 0.78, 95% CI 0.65–0.93 og HR 0.78, 95% CI 0.65–0.93, henholdsvis). IDEAL studien viste ingen forskjell mellom 2.5 års og 5 års utvidet AI-behandling etter forutgående 5 års adjuvant endokrin behandling (tamoxifen/AI/tamoxifen etterfulgt av AI). Det var heller ingen subgrupper med overlevelsesgevinst (Blok et al., 2018). I ABCSG-16 studien som sammenlignet ytterligere 2 år versus 5 år med AI etter gjennomført 5 års adjuvant endokrin behandling, ble det heller ikke funnet forskjell i sykdomsfri overlevelse (Gnant et al., 2021). I AERAS studien ble det funnet bedring i DFS men ikke totaloverlevelse ved AI i 5 år etter 5 år med AI eller 2-3 år med tamoxifen etterfulgt av 2-3 års AI (Iwase et al., 2023). Samlet sett er studiedesign forskjellig ved de forskjellige refererte studiene, noe som vanskeliggjør tolkningen.

En ny EBCTCG overview analyse som har inkludert de fleste av de randomiserte studiene har spesielt sett på videre bruk av aromatasehemmer etter 5 år med forutgående adjuvant endokrin behandling. Resultatene viser at videre aromatasehemmerbehandling reduserte tilbakefallhyppigheten med 27 % (RR 0.73 [95 % KI 0.67–0.80], $p<0.0001$) sammenlignet med ingen videre behandling. Denne reduksjonen var større dersom tidligere behandling var tamoxifen i 5 år (RR 0.56, 0.46-0.67) enn etter noe tidligere aromatasehemmerbruk (RR 0.73, 0.65-0.83), og den var større i studier med 5 års videre behandling med aromatasehemmer enn i studier med 2–3 års videre behandling (cirka halvparten av effekten tas ut de første 2-3 år). Den absolutte reduksjonen i tilbakefall med 10 år versus 5 år behandling med aromatasehemmer var større for N+ stadium (risiko 16,3 % vs 20,1 %) enn for N0 (9,1 % vs 11,8 %) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2025). Bruk av aromatasehemmer i 5 år etter 5 års endokrin behandlingstid er den optimale behandling dersom risikoen for tilbakefall er høy.

Ti års behandling med aromatasehemmer ser ut til å være den optimale varigheten for kvinner med høy/høyere risiko for tilbakefall. For de med bedre prognose er beslutning om behandlingsslengde mer nyansert og bør vurderes ut fra tilgjengelige prognostiske faktorer og tumorfaktorer. Til slutt vil alltid bivirkningsprofil og pasientens ønske være av stor betydning.

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 (Dowsett et al., 2018). Dette kan bidra til vurdering av potensiell nytte for bruk av forlenget endokrin adjuvant behandling (>5 år).

Videre henvises også til tabellarisk oversikt fra St Gallen konsensus konferanse 2025 under adjuvant behandling av hormonreseptor positive HER2 negative under **punkt 7.3.1.**, som anbefales brukt som del av grunnlaget for vurdering av adjuvant endokrin behandling.

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+exemestane vs OFS+tamoxifen. Begge disse ga klart bedre overlevelse sammenlignet med tamoxifen alene hos pasienter som fikk kjemoterapi (Francis et al., 2018; Francis et al., 2015; Pagani et al., 2014). Totaloverlevelsen var ikke forskjellig for OFS+exemestane vs OFS + tamoxifen, men det er fremdeles kort observasjonstid (Francis et al., 2018). Pasienter under 35 år som fikk kjemoterapi hadde en betydelig bedring i 5 års residivfri overlevelse ved å legge til OFS ($\geq 11\%$). 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). En senere oppdatering av resultatene fra disse to studiene tydeliggjorde effektene på sykdomsfri overlevelse av OFS i kombinasjon med exemestane i større grad enn tamoxifen +/- OFS, hvor effekten av kombinasjonen kun var tydelig for pasienter med høy risiko og som typisk også fikk kjemoterapi (Pagani et al., 2020). Studiene er siden oppdatert etter median 13 års oppfølgingstid, med effekt på totaloverlevelse hos pasienter med høyere risiko (<35 år (4%); tumorstørrelse >2 cm (4.5%) eller grad 3 (5.5%) ved bruk av OFS i kombinasjon med exemestane sammenlignet med goserelin i kombinasjon med tamoxifen. SOFT studien viser også forskjell i totaloverlevelse med økende observasjonstid ved tillegg av OFS til tamoxifen eller AI. (Francis et al., 2023; Pagani et al., 2023).

De siste resultatene fra SOFT/TEXT indikerer at HER2+ ikke har bedre overlevelse ved bruk av AI+OFS enn tamoxifen + OFS, men det er få HER2 positive som er inkludert i studiene og store konfidensintervaller. Tross usikkerhet, kan det for denne gruppen gjøre valget mellom tamoxifen eller aromatasehemmer mer åpent.

Etter 8 års oppfølgingstid i ASTRA studien ble det observert 5.2% bedring i DFS ved å benytte OFS i 2 år i tillegg til tamoxifen (i 5 år) sammenlignet med kun tamoxifen (Baek et al., 2023). Nylig ble det også publisert en EBCTCG metaanalyse som fant en reduksjon i tilbakefallsrisiko (HR 0.79), med 3.2% absolutt reduksjon i tilbakefall i behandlingsperioden på 5 år (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2022). Foreløpig er det ikke observert forskjell i totaloverlevelse.

CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling

Det finnes data fra 4 studier av adjuvant CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling.

MonarchE studien (abemaciclib) viste etter median oppfølgingstid på 42 mnd en klar forskjell i residivfri overlevelse (invasive disease-free survival: IDFS) ved bruk av adjuvant abemaciclib 150 mg x 2 i 2 år sammen med endokrin terapi hos HR+/HER2- pasienter med enten pN2/pN3 sykdom eller pN1 og enten grad 3 eller T3 tumorstørrelse (Harbeck et al., 2021; Johnston et al., 2020; Johnston et al., 2023). Forskjellen i IDFS var 6.4% ved 4 år, og metastasefri overlevelse var 5.9% (HR 0.659 (95% CI 0.567-0.767)). Cirka $\frac{3}{4}$ av tilbakefallene var metastaser. Studien ble oppdatert med 5 års resultater i 2024, som viste ytterligere økt forskjell i IDFS til 7.6% og metastasefri overlevelse til 6.7% (Rastogi et al., 2024). Ny oppdatering i 2025 har vist signifikant forskjell i totaloverlevelse (1.8% etter 7 års FU) (Johnston et al., 2026). Observasjonstiden er fremdeles relativt kort for dette endepunktet. Det er betydelige forskjeller i metastaseforekomst, noe som på lengre sikt forventes å gi ytterligere

forskjell i totaloverlevelse. **Abemaciclib for denne indikasjonen ble innført av Beslutningsforum 9.12.2024 (Se 7.2.1.)**

Endelige resultater fra PALLAS studien (palbociclib)(median oppfølgingstid 31 mnd) har ikke vist overlevelsesgevinst (IDFS) av adjuvant palbociclib sammen med endokrin terapi hos pasienter operert for høyrisiko brystkreft (Gnant et al., 2022a). I denne studien avsluttet >40% av pasientene palbociclib før planen (som var to år). I Penelope^B studien som inkluderte pasienter som ikke oppnådde pCR etter neoadjuvant kjemoterapi, ble det heller ikke vist effekt av 1 års palbociclib sammen med endokrin terapi (median oppfølgingstid 43 mnd) (Loibl et al., 2021).

De første resultater fra NATALEE studien (ribociclib) ble publisert i 2024 (Slamon et al., 2024). Studien testet ribociclib i 400 mg dosering over 3 år og inkluderte også pasienter med lavere stadium/risiko (se senere) enn i MonarchE studien. Ved 3 år var iDFS 90.4% i ribociclibarmen versus 87.1% i kontrollarmen (HR 0.748; 95% CI 0.618-0.906). Metastasefri overlevelsesforskjell var 2.2%. Nye resultater etter 4 år viste økende forskjell i sykdomsfri overlevelse, fra 2.7% ved 3 år til 4.9% ved 4 år (Fasching et al., 2024). Oppdaterte resultater fra ESMO 2025 viste oppretthold effekt på iDFS (Δ4.5%) (Crown et al., 2025). Foreløpig ingen effekt på totaloverlevelse. Det er fremdeles kort observasjonstid.

Adjuvant ribociclib ble innført av Beslutningsforum 25.08.25. Les foreløpige vurderinger og anbefalinger lenger ned på siden.

CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling har vist en 2-3 gangers økning i venøse tromboemboliske hendelser (VTE) ved metastatisk brystkreft, sammenlignet med endokrin behandling alene (Bolzacchini et al., 2021). I MonarchE studien ble det rapportert en økning i VTE fra 0.6% til 2.5%, de som samtidig mottok tamoxifen + abemaciclib hadde numerisk flere VTE enn de som mottok aromatasehemmer + abemaciclib (Rugo et al., 2022).

Vurdering og anbefaling i forhold til bruk av adjuvant abemaciclib eller ribociclib.

NATALEE studien (ribociclib) inkluderte også pasienter med lavere klinisk risikoprofil (se under) sammenlignet med MonarchE studien (abemaciclib). NATALEE populasjonen er omtrent dobbelt så stor som MonarchE populasjonen. Ut fra de foreliggende resultater som er referert til i handlingsprogrammet, er «numbers needed to treat» cirka 13 for pasienter som tilfredsstiller MonarchE inklusjonskriteriene, sammenlignet med 20 for pasienter som tilfredsstiller NATALEE inklusjonskriteriene.

I Sverige ble indikasjon for bruk av adjuvant ribociclib godkjent i 2024. Det er gjort en grundig gjennomgang av prognose for pasienter som tilfredsstilte kriteriene for «NATALEE-populasjonen», «MonarchE populasjonen», begge eller ingen av dem, - gjennom en stor svensk registerstudie (Liu et al., 2025). Prognosen for pasientene varierte betydelig mellom gruppene, avhengig av sykdomsstadium. Den absolutte effekt av adjuvant CDK4/6 hemmer behandling vil variere med den absolutte risiko for tilbakefall for undergruppene av pasienter. Vi vet fra andre studier at pasienter med lavt klinisk stadium og uten aggressive biologiske karakteristika har god prognose, og hvor eskalert behandling vil være usikker. I det svenske

handlingsprogrammet er det nedfelt kriterier som utvider bruk av adjuvant CDK4/6 hemmer behandling som følge av NATALEE studien, men som samtidig begrenser bruk til pasienter som ikke har biologisk høyere risiko. Ut fra dagens kunnskap anbefales de samme retningslinjer som er nedfelt i det svenske handlingsprogrammet, slik de fremkommer nedenfor.

- Postoperativ behandling med abemaciclib i 2 år som tillegg til endokrin behandling (+/- GnRH-analog) bør vurderes hos pasienter med luminal brystkreft som vurderes å ha høy risiko for tilbakefall i henhold til følgende kriterier: > 3 positive lymfeknuter 1–3 positive lymfeknuter og ett av følgende: grad 3 eller tumor ≥ 5 cm.
- Postoperativ behandling med ribociclib i 3 år som tillegg til endokrin behandling (aromatasehemmer +/- GnRH-analog) bør vurderes hos pasienter med anatomisk stadium II eller III luminal brystkreft som vurderes å ha høy risiko for tilbakefall i henhold til NATALEE-studien. Pasienter med anatomisk stadium IIA har en bedre prognose på gruppenivå, og fordelene med ribociclib oppveier ikke nødvendigvis risikoen ved behandlingen. Ribociclib kan vurderes i utvalgte tilfeller av stadium IIA med grad 3-svulster eller høy risiko i henhold til genespresjonsanalyse. Det bør også vurderes å utelate bruk av ribociclib ved stadium IIB- og grad 1-svulster av samme grunner som stadium IIA ovenfor. *Ribociclib kan oppstartes inntil 1 år etter oppstart endokrin behandling.*
- Hos pasienter som er kandidater for både abemaciclib og ribociclib, anbefales abemaciclib først, gitt lengre oppfølging og større absolutt nytteverdi ved monarchE, samt kortere behandlingsvarighet (2 versus 3 år). Ribociclib kan gis til pasienter som ikke tolererer abemaciclib. Anbefalinger angående valg av legemiddel kan endres når lengre oppfølgingstid er tilgjengelig i studiene eller når nye helseøkonomiske data om disse behandlingene blir tilgjengelige.

:

Anatomisk stadieinndeling	TNM	Ribociclib anbefales	Abemaciclib anbefales
I	T1N0	Nei	Nei
IIA	T0N1*	Om grad 3 eller høyrisiko på GES [#]	Nei
	T1N1*	Om grad 3 eller høyrisiko på GES [#]	Om grad 3 (1. valg)
	T2N0	Om grad 3 eller høyrisiko på GES [#]	Nei
IIB	T2N1	Ja (avstå om grad 1 eller lavrisiko GES [#])	Om grad 3 (1. valg)
	T3N0	Ja (avstå om grad 1 eller lavrisiko GES [#])	Nei
IIIA	T0N2	Ja	Ja (1. valg)
	T1N2	Ja	Ja (1. valg)
	T2N2	Ja	Ja (1. valg)
	T3N1	Ja	Ja (1. valg)
	T3N2	Ja	Ja (1. valg)
IIIB	T4N0	Ja	Nei

	T4N1	Ja	Om grad 3 eller tumor ≥ 5 cm (1. valg)
	T4N2	Ja	Ja (1. valg)
IIIC	AnyTN3	Ja	Ja (1. valg)

* Ingen behandlingsindikasjon ved pN1mic (mikrometastase). #GES = genekspresjon.

Hva oppfattes som hormonreseptor positivt?

I tråd med internasjonal konsensus (Goldhirsch et al., 2009) 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 i 5 år anbefales for pasienter med lav risiko og stadium.
2. Ovariefunksjonsuppresjon (OFS) i 5 år med goserelin i tillegg til AI (som følge av best sykdomsfri overlevelse), subsidiært OFS + tamoxifen (dersom tolerabilitet nødvendiggjør dette), anbefales til følgende høyere risiko pasienter/situasjoner (på bakgrunn av primært resultatene fra SOFT/TEXT studiene):
 - Pasienter under 35 år hvor det i utgangspunktet er indikasjon for kjemoterapi.
 - Ved alder over 35 år med høyere risikoprofil. Vurderingen av OFS kan påvirkes av om kjemoterapi gis og pasientens alder (sannsynlighet for kjemoterapiindusert menopause)
 - Dersom ikke kjemoterapi benyttes vil goserelin anbefales til undergrupper med midlere eller høyere risikoprofil (kfr teksten i avsnittene over og oversiktene over adjuvant behandling senere i kapitlet)
 - Dersom ikke OFS gis primært og pasienten ikke mister menstruasjonen etter kjemoterapi eller hvor menstruasjon kommer tilbake innen 8 måneder etter kjemoterapi bør OFS gis i tillegg til AI eller tamoxifen.
 - Vurdering av subtype brystkreft (LumA vs LumB), risikoprofil ved genekspresjonstest, histologisk grad og stadium kan bidra til å avklare absolutte nytteeffekter og understøtte et behandlingsvalg.

Dersom OFS skal gis oppstartes OFS så snart som mulig etter at endokrin behandling er besluttet. Ingen forskjell i plan ved tillegg av tamoxifen eller AI, men det tar noe tid før AI kan ha ønsket virkning

3. Adjuvant CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling: Konferer

tabellen «Oversikt anbefaling om bruk av CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling»

4. Dersom risikoprofil taler for utvidet adjuvant behandling (inntil 10 år) bør det vurderes å kontinuere tilleggsbehandling basert på menopausal status i henhold til følgende:
- Dersom tamoxifen er benyttet de første 5 år og 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.
 - Dersom tamoxifen er benyttet de første 5 år og på det tidspunkt er sikkert postmenopausal, bør kvinnen fortsette med aromatasehemmer i 2-5 år, subsidiært fortsette med tamoxifen i ytterligere 5 år dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette.
 - Dersom tamoxifen er benyttet primært men i mindre enn 5 år og kvinnen er vurdert å være postmenopausal, kan det skiftes til aromatasehemmer på et tidligere tidspunkt.
 - Dersom aromatasehemmer er benyttet (kjemoterapi-indusert og/eller OFS-indusert postmenopausal) de første 5 år, kan videre behandling være 5 år med tamoxifen eller 2-5 år med aromatasehemmer (dersom sikkert postmenopausal). Vurdering av eventuelt behov for/videre bruk av OFS kan vurderes ved spesielt høy risiko på individuelt grunnlag (Burstein et al., 2025; Valenza et al., 2025).
- Ved postmenopausal status viser samlede resultater til nå at 5 års tilleggsbehandling med aromatasehemmer gir bedre risikoreduksjon enn 2-3 års tilleggsbehandling (etter gjennomført 5 år med endokrin behandling), men den absolutte effekten er avhengig av stadium og tumorkarakteristika (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2025). Det foreligger enkeltstudier som ikke viser forskjell i effekt mellom 7-8 års behandlingstid og 10 år.

Som supplerende informasjon for behandlingsvalg henvises til teksten i avsnittet «adjuvant hormonbehandling» og tabellarisk oversikt fra St Gallen konsensus om adjuvant behandling av hormonreseptor positive HER2 negative senere i kapitlet. Den tabellariske oversikt anbefales brukt som del av grunnlaget for vurdering av adjuvant endokrin behandling.

Behandlingslengde med goserelin er i utgangspunktet 5 år for de fleste, men kan vurderes individuelt. 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 sensitivetsnivået 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 0.7 pmol/l for østradiol. Følgende pasienter bør i utgangspunktet vurderes for slik analyse:

- Premenopausale som mottar goserelin (OFS) + aromatasehemmer hvor det er usikkerhet om OFS er fullstendig (for eksempel unge, høy BMI).
- Etter skifte fra tamoxifen til aromatasehemmer (uten OFS) for kvinner som man antar er postmenopausale men ikke nødvendigvis er det.

Det er viktig å følge opp bivirkningsnivå på en god måte. Pasienter som mottar goserelin er kandidater for adjuvant bisfosfonatbehandling (kfr pkt. 7.3.3.). Dersom det ikke er mulig å gjennomføre slik behandling, bør det gjøres regelmessige bentetthetsundersøkelser (se under avsnittet for postmenopausale pasienter)

Basert på resultatene i SOFT og TEXT studiene er det laget et «sammensatt risikoscore-verktøy» hvor det er mulig å plote inn individuelle parametre for en enkelt pasient, for vurdering av tilbakefallsrisiko ved de behandlinger som ble testet i disse studiene, via følgende lenke: <https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>

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 menopause. Tamoxifen medfører en liten økt risiko for dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). I tillegg er det en økt risiko for endometriecancer hos postmenopausale.

Spesielle forhold for pasienter med påvist lav ER-ekspresjon (1-10%):

ER/PR bør gjentas på operasjonspreparatet hvis ER 1-9% i preoperativ biopsi (og ellers ved enhver tvil om reseptoruttrykk). Denne gruppen er heterogen, hvor det både kan være typiske luminal og basal-like tumores. En retrospektiv studie av mer enn 10 000 pasienter viste redusert overlevelse ved å utelate endokrin behandling (Choong et al., 2025), men spesielt for de som gjennomgikk neoadjuvant behandling uten å oppnå pCR og de med ER ekspresjon 6-10%. Prospektive studier mangler. Sykdommen kan ofte ha karakteristika samsvarende med trippel negative (Dieci et al., 2021). Ved konklusjon ER 1-9% bør det således gjøres en individuell vurdering av grunnlag for endokrin behandling i samtale med pasient hvor både biologi, risiko, sannsynlig effekt og bivirkninger legges til grunn.

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 (Burstin et al., 2019; Coates et al., 2015; Goldhirsch et al., 2009; Goldhirsch et al., 2013b; Goldhirsch et al., 2011; Goldhirsch et al., 2007). Resultatene fra BIG 1-98 studien gir grunnlag for å benytte aromatasehemmer og tamoxifen i sekvens eller å benytte aromatasehemmer i 5 år (Regan et al., 2011). 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 5-8 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 gis tamoxifen til pasienten har fått totalt 10 år med endokrin behandling.
- Aromatasehemmer i 7-10 år for høyrisikopasienter. Samlede resultater til nå viser at 5 års tilleggsbehandling med aromatasehemmer gir bedre risikoreduksjon enn 2-3 års tilleggsbehandling (etter tidligere gjennomført 5 år med endokrin behandling inkludert aromatasehemmer), men den absolutte effekten er avhengig av stadium og tumorkarakteristika.

Anbefalte behandlingsvalg ved indikasjon for adjuvant endokrin behandling er følgende (Evidensnivå A):

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

- Ved lav til midlere risikoprofil:
 - Aromatasehemmer i 5 år.
 - Aromatasehemmer i 2–3 år etterfulgt av tamoxifen i 2–3 år
 - Tamoxifen i 5-10 år for pasienter med intoleranse/kontraindikasjoner for bruk av tamoxifen
- Ved midlere til høy risikoprofil:
 - 7-10 års behandlingstid med aromatasehemmer dersom tilfredsstillende tolerabilitet. Samlede resultater til nå viser at 5 års tilleggsbehandling med aromatasehemmer gir bedre risikoreduksjon enn 2-3 års tilleggsbehandling (etter tidligere gjennomført 5 år med endokrin behandling), men den absolutte effekten er avhengig av stadium og tumorkarakteristika.
 - Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært (av medisinske eller pasientrelaterte årsaker): Tamoxifen i 2–5 år etterfulgt av aromatasehemmer

i 5-8 år (sum 10 års behandling) dersom tilfredsstillende tolerabilitet.

- Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært og aromatasehemmer ikke er ønsket benyttet: tamoxifen i 10 år dersom tilfredsstillende tolerabilitet.
- 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

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

- Adjuvant abemaciclib: CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling: Konferer tabellen over («Oversikt anbefaling om bruk av CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling»).

Som supplerende informasjon for behandlingsvalg henvises til teksten i avsnittet «adjuvant hormonbehandling» og tabellarisk oversikt fra St Gallen konsensus om adjuvant behandling av hormonreseptor positive HER2 negative senere i kapitlet. Den tabellariske oversikt anbefales brukt som del av grunnlaget for vurdering av adjuvant endokrin behandling.

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 adjuvant 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 (Amir et al., 2011). 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 avsnittet «Bruk av bisfosfonat») og pasienten enten skal oppstarte aromatasehemmerbehandling eller er ung og planlegges behandlet med goserelin i kombinasjon med tamoxifen, bør det gjøres bentetthetsmåling (DEXA-scan). Dette gjentas etter 1 år og deretter hvert 2. år. **Evidensnivå B.** Dersom det er indikasjon for å gi zoledronsyre som adjuvant behandling, 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 $\geq 10\%$ bør bisfosfonat oppstartes

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 (van Hellemond et al., 2017). 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 (van Hellemond et al., 2017). 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.

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" (Hayes et al., 2020). 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 (Caudle et al., 2020). 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" (He et al., 2020), 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" (Tamura et al., 2020). 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 (Hayes et al., 2020).

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 (Hayes et al., 2020).

Adjuvant behandling av DCIS

Det er tidligere rapportert effekter av adjuvant tamoxifen eller aromatasehemmere for rene DCIS tilfeller (Allred et al., 2012; Cuzick et al., 2014). Behandlingen har ikke fått generell gjennomslag som følge av at prognosen ved DCIS er meget god og betydning av bivirkninger har desto større betydning. Det er nylig publisert oppdaterte 10-års resultater fra en studie av DCIS pasienter hvor tamoxifen 5 mg x 1 i 3 år er sammenlignet med observasjon (TAM-01). Det ble funnet en 50% reduksjon i lokale tilbakefall hos DCIS pasientene (HR 0.5 95% CI 0.28-0.91; p=0.02). Behandlingen var tolerert godt (ingen forskjeller i alvorlige hendelser), selv om det var observert noe mer menopausale symptomer i tamoxifenarmen (Lazzeroni et al., 2023). Behandlingen kan være aktuell for enkelte pasienter etter individuell vurdering.

Adjuvant ikke-hormonell behandling

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 (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005). I litteraturen skilles det grovt mellom kurer som benytter kombinasjonen av cyclofosfamid (C), metotrexate (M) og fluorouracil (F)(CMF), antracyclinholdige kurer (enten doxorubicin (A) eller epirubicin (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 behandlinglengde 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 (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005). Adjuvant kjemoterapi i 3–6 mnd anses å være adekvat behandlinglengde, 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 (Crivellari et al., 2007). Pasienter over 70 år har ikke nødvendigvis en bedre prognose enn yngre eller en biologisk forskjellig tumor fra yngre (Bouchardy et al., 2007) og i denne aldersgruppen er det er klareste grunnlag for effekt av kjemoterapi for hormonreseptor (HR) negative pasienter og lymfeknutepositive pasienter (Crivellari et al., 2007; Muss et al., 2007). 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 (Bonnetterre et al., 2005; Del Mastro et al., 2005; Thor et al., 1998; Trudeau et al., 2005; Venturini et al., 2005). 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 (Berry et al., 2006; Venturini et al., 2005). En nylig EBCTCG metaanalyse har analysert spesielt effektene av antracyclin/taxan regimer sammenlignet med non-antracyclin regimer og konkluderer med at antracyclin/taxan regimer er mest effektive i å redusere tilbakefall og død av brystkreft, spesielt ved høyere kumulative doser (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2023).

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 (Ferguson et al., 2007) 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 (Peto et al., 2012). Bruk av taxan i sekvens med antracyclinholdig kjemoterapi gir 14 % reduksjon i brystkreftdød (RR 0.86) sammenlignet med lavere doserte antracyclinholdige 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 (Peto et al., 2012).

BCIRG001 studien (TAC vs FAC) har vist effekter ved tillegg av docetaxel uavhengig av hormonreseptorstatus (Martin et al., 2005), noe som er videre rapportert om i en samleanalyse av PACS01 og BCIRG001 studien (Andre et al., 2008). 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 (Hayes et al., 2007; Hugh et al., 2009; Penault-Llorca et al., 2009):

- Bedret overlevelse
 - for HR-negativ pasienter
 - for HER2-positiv pasienter (grensesignifikant)
 - for HR-positiv pasienter med >14 % Ki67 positive celler (gjennomsnitt) (BCIRG001) eller ≥20 % Ki67 positive celler (gjennomsnitt) (PACS01) i tumor
- Ingen overlevelseshforskjell
 - for HER2-negativ ER positiv pasienter med <14 % Ki67 positive celler (gjennomsnitt) (BCIRG001) eller ER positiv pasienter med <20 % Ki67 positive celler (gjennomsnitt) (PACS01) i tumor

Det er internasjonal enighet om at indikasjon for bruk av kjemoterapi påvirkes av hvilken biologisk subtype av brystkreft som foreligger. En måte å klassifisere pasientene på er ved PAM50 molekylære genprofiling med følgende resultat:

- Luminal A subtype (typiske karakteristika: sterkt HR positiv HER2 negativ med lav proliferasjon).
- Luminal B subtype (HR positiv HER2 negativ med høy/høyere proliferasjon).
- Erb-B2 overexpression (HER2 enriched) type (HER2 positiv HR positiv eller HR negativ).
- Basal like (Trippel negativ: HR negativ HER2 negativ).

Betydningen av genekspresjonsprofiler i subklassifikasjon av brystkreft som grunnlag for adjuvant behandlingsbeslutning har blitt tydeliggjort i alle internasjonale anbefalinger. Likevel har St Gallen anbefalingene valgt å holde på en hovedinndeling av brystkreftsvulstene i tråd med uttrykk av hormonreseptor og HER2, hvor andre biomarkører, genprofiler, stadium og grad kan nyansere behandlingen innenfor hovedgruppene.

Følgende gjeldende anbefaling om bruk av adjuvant systemisk behandling er publisert fra siste St. Gallen konsensus 2025 (Burstein et al., 2025):

T category	N category	TNBC	HER2-positive
T1ab (≤1 cm)	N0	TC	TH
T1c (1-2 cm)	N0	AC/T	TH +/- P
T2-T4	N0-N2	Preferred: neoadjuvant pembrolizumab + TCb/AC. Other option: if pembrolizumab not available, contraindicated, or not given, then adjuvant/neoadjuvant TCb/AC	Preferred: neoadjuvant TCbHP or THP. Other option AC/TH +/- P
Residual invasive tumor after neoadjuvant chemotherapy		Capecitabine (with ongoing pembrolizumab, if given), or olaparib (if BRCA pv associated) (with ongoing pembrolizumab, if given)	Trastuzumab emtansine
No residual tumor after neoadjuvant chemotherapy (i.e. pCR)		Pembrolizumab (if given in neoadjuvant treatment)	H + P (if given preoperatively)

AC, anthracycline (doxorubicin or epirubicin) and cyclophosphamide; AC/T, dose-dense anthracycline/cyclophosphamide followed by paclitaxel; H, trastuzumab; P, pertuzumab; pCR, pathological complete response; pv, pathogenic variant; TC, docetaxel and cyclophosphamide; TCb, docetaxel and carboplatin; TH, paclitaxel and trastuzumab; TNBC, triple-negative breast cancer.

Gjengitt fra Burstein et al. (2025). CC BY-NC-ND 4.0.

Anatomic stage	T	N	Biological risk	Endocrine therapy			Chemotherapy		CDK4/6i
				Pre-meno	Post-meno	Duration (years)	Pre-meno	Post-meno	
I	T1ab	NO	N/A	Tam	ET	5	N	N	N
	T1c	NO	Low	Tam	ET	5	N	N	N
			Low-int	OFS + ET	AI	5	N	N	N
			Int	OFS + AI	AI	5	Y	N	N
			High	OFS + AI	AI	7-8	Y	Y	N
II			Low			7-8	+/-	N	Risk-adapted
			Low-int				Y	N	
			Int				Y	N	
			High	OFS + AI	AI		Y	Y	
III			N/A	OFS + AI	AI	10	Y	Y	Y

ET, endocrine therapy [either tamoxifen (tam) or aromatase inhibitor (AI)]; Int, intermediate; meno, menopause; N, no; N/A, not applicable; OFS, ovarian function suppression; Y, yes.

Gjengitt fra Burstein et al. (2025). CC BY-NC-ND 4.0.

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

Antracyclin-holdig kjemoterapi har dannet generell basis for adjuvant kjemoterapi i Norge, men det foreligger nå også andre alternativer. Kombinasjon av docetaxel og cyklofosamid (TC) uten antracyclin vil kunne vurderes som ekvipotent for midlere risikogrupper (kfr senere). Vurdering av kjemoterapi for HER2 positive, se eget avsnitt.

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 (Samuel et al., 2014).

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 antracyclinholdige adjuvant kjemoterapi. Behandlingen gis med G-CSF som primærprofylakse.
- Det anbefales 4 kurer som eneste kjemoterapi (EC90x4) eller 4 kurer (EC90 x 4) i sekvens med 12 ukers taxanbehandling
- taxan kan kombineres med carboplatin etterfulgt av EC90 (se **punkt 7.6.3** for omtale og anbefaling)

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 genekspresjonsprofiltest 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 (Piccart et al., 2005). Men BIG 02–98 studien indikerer at sekvensiell behandling kan gi bedring i DFS sammenlignet med samtidig bruk (Francis et al., 2008).

Spesielt for stadium I trippel negativ brystkreft (TNBC).

I de siste år har det kommet flere retrospektive studier (inkludert metaanalyse) av trippel negative pasienter som ikke har vært behandlet med adjuvant systemisk behandling (An et al., 2020; Steenbruggen et al., 2020; Tarantino et al., 2024). Studiene har lang observasjonstid og gir informasjon om nytte av kjemoterapi spesielt ved stadium I.

For TNBC pT1a pN0 pasienter viser studiene minimal nytteeffekt av kjemoterapi (svært god prognose). Ut fra dette gis det ingen generell anbefaling om kjemoterapi for disse pasientene, men kan vurderes på individuelt grunnlag. Dette er i samsvar blant annet med ESMO guidelines og St. Gallen (Curigliano et al., 2023; Loibl et al., 2024).

For TNBC pT1b pN0 pasienter er sannsynligvis absolutt nytteeffekt ganske liten, men vanskelig å fastslå eksakt. Det opprettholdes at adjuvant kjemoterapi er utgangspunktet for en generell anbefaling, hvor evt. annen beslutning vurderes på individuelt grunnlag.

En ny (retrospektiv) studie av 1966 TNBC pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi (Leon-Ferre et al., 2024), viste at TILs status var en sterk prognostisk faktor for stadium I pasienter. I tilfeller der det oppfattes at TILs analyse kan bidra til den individuelle beslutning om kjemoterapi skal gis eller ikke for pasienter med svulster under 2 cm, kan denne analysen rekvireres etter nærmere retningslinjer fra patologiavdelingene.

Bruk av adjuvant TC i stedet for EC

I PlanB studien fra 2019 ble 6 TC (docetaxel 75 mg/m² + cyclofosamid 600 mg/m² hver 3. uke (q3w) sammenlignet med 4 EC (epirubicin 90 mg/m² + cyclofosamid 600 mg/m² q3w) etterfulgt av 4 docetaxel (100 mg/m² q3w)(EC-T) (Nitz et al., 2019). 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. Samsvarende resultater ble funnet i en nylig publisert studie av HER2 negative pasienter, hovedsakelig HR+ pasienter (92%) med lymfeknute-positiv status (59%) eller høy risiko lymfeknute-negativ status; det var ingen forskjell i overlevelse for 6TC sammenlignet med 4EC90 etterfulgt av 12 kurer ukentlig paklitaxel (Yu et al., 2021).

I USOR studien (n=1016, follow-up 7 år) som sammenlignet 4 TC vs. 4 AC (doxorubicin 60 mg/m² + cyclofosamid 600 mg/m² 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 %) (Jones et al., 2006).

ABC metaanalysen (n=4200) viste bedre DFS, men lik OS, for behandlingsregimer som inkluderte både taxan og antracyklin versus 6 TC (Blum et al., 2017). 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/m²) (Ejlertsen et al., 2017) – 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/m² + cyclofosamid 600 mg/m² q3w som ekvipotent med paclitaxel 80 mg/m² ukentlig + cyclofosamid 600 mg/m² q3w.

6 TC er sannsynligvis like effektivt som 4 EC90 etterfulgt av 4 docetaxel (PlanB studien og DBCG-07 READ studien (kun topoisomerase 2-normale)) eller 4 EC90 etterfulgt av 12 ukentlige paklitaxelkurer (Yu et al., 2021), 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 (Swain et al., 2010) – 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 % NO 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. En nylig publisert sammenstillingsstudie av PlanB og SUCCESS C viste ingen forskjell i sykdomsfri eller totaloverlevelse mellom 6TC og AC-T, men på subgruppenivå var sykdomsfri overlevelse markant bedre med AC-T for pasienter med lobulær brystkreft med pN2-3 lymfeknutestatus (de Gregorio et al., 2022).

Det konkluderes med at TC-regimet (6 TC) er et alternativ til EC-Docetaxel (4+4) eller EC-paclitaxel ukentlig (4 EC + 12 uker paclitaxel), især for dem med kardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracyclin. Pasienter med lobulær brystkreft som har pN2-3 axillær status bør primært motta antracyclinholdig regime hvis ingen kontraindikasjoner.

Videre er det rapportert at adjuvant antracyclin behandling senere i livet gir økt risk for hjerteproblemer (Banke et al., 2018; Greenlee et al., 2022; Slamon et al., 2011). Dette gjør det også aktuelt å vurdere TC regimet.

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 (Curigliano et al., 2023), som inkluderer vurdering av histologisk grad, gen-ekspresjonsprofil/proliferasjonsgrad og pTpN stadium. Genekspresjonsprofiler gir informasjon om undergrupper av spesielt hormonreseptor positive pasienter, hvor prognosen er så god at nytten av kjemoterapi må anses å være meget liten/begrenset (ved pN0 status) eller kjemoterapi ikke har vist tilleggseffekt ut over endokrin behandling (pN0 og pN1 status) (Albain et al., 2010; Cardoso et al., 2016; Dowsett et al., 2013; Filipits et al., 2014; Gluz et al., 2016; Gnant et al., 2015; Kalinsky et al., 2021; Lænkholm et al., 2018; Ohnstad et al., 2017; Paik et al., 2006; Piccart et al., 2021b; Sestak et al., 2013; Sparano et al., 2018; Sparano et al., 2015). I tillegg Det anbefales å benytte genekspressjonsanalyse 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. For pT1-2pN1 postmenopausale pasienter er det anbefalt å benytte

OncotypeDX i vurderingen av bruk av kjemoterapi (se avsnitt 7.11 for bakgrunn og avsnitt 7.4) for anbefalinger.

Både St.Gallen 2021 (Burstein et al., 2021a), ASCO guidelines (Andre et al., 2022) og International Ki67 working group in breast cancer (Nielsen et al., 2021) konkluderer med at Ki67 verdier ved gjennomsnittsmåling mellom 5-30% ikke er egnet for vurderinger vedrørende adjuvant behandlingsbeslutning basert på manglende samsvar. I EMIT1 studien var det heller ikke samsvar mellom Ki67 og ROR score (Prosigna) i tilsvarende gruppe, noe som støtter denne konklusjonen (Ohnstad et al., 2024). I de internasjonale anbefalingene anbefales bruk av genekspresjonssignaturer dersom tilgjengelig.

Anbefalinger

Adjuvant behandling anbefales i tråd med de tabellariske oversiktene senere i kapitlet (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 og klinisk stadium 2-3 anbefales (primært) bruk av taxan + karboplatin i 18 uker i kombinasjon med trastuzumab for pasienter med pN0 status, og trastuzumab/pertuzumab for pasienter med pN1 status. 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling kan alternativt benyttes. HER2 positive pasienter med klinisk stadium 1 (pT1pN0), behandles med 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab. Etter avsluttet kjemoterapi gis videre HER2-rettet antistoffbehandling til totalt 1 års behandlingstid. Se avsnittet om anbefalinger knyttet til HER2-rettet behandling.

Betraktninger knyttet til vurdering av risikoprofil/suptyper i beslutningsgrunnlaget for bruk av kjemoterapi ved HR+HER2- pN0 brystkreft (se tabellarisk oversikt for komplett oversikt):

Alle pasienter operert for HR+ HER2- pN0 sykdom bør gjennomføre genekspresjonstest (Prosigna test) for optimalt valg av adjuvant behandling. Prosigna test ble innført av Beslutningsforum 20.12.19.

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. Ytterligere spesifisering av anbefalinger om bruk av Prosigna test avventes resultater fra EMIT1 studien. Ki67 analyse er ikke nødvendig når genekspresjonsanalyse gjennomføres.

Pasienter med pT1pN1(mi): I denne lille gruppen av pasienter som prognostisk er i

en gråson mellom pN0 og pN1 vil Prosigna test sannsynligvis også kunne gi informasjon av betydning for adjuvant behandlingsbeslutning og hvor det ikke forventes avklarende resultater fra studier. Behandlingsbeslutningsalgoritme som er benyttet i EMIT1 studien kan derfor benyttes (se senere).

Hos postmenopausale HR+ HER2- pT1-2pN1 pasienter anbefales også bruk av genekspresjonsprofil, pt [OncotypeDx \(innført i Beslutningsforum 26.08.24\)](#), for vurdering av grunnlag for bruk av adjuvant kjemoterapi (kfr tabellariske oversikter).

Dersom genekspresjonstest ikke er tilgjengelig, kan Ki67 proliferasjonsindeks (analysert i henhold til internasjonale og nasjonale anbefalinger), i tillegg til histologisk grad, bidra til å skille ut pasienter som har Luminal A lignede og Luminal B lignende subtyper av brystkreft med følgende presisering: I henhold til internasjonale anbefalinger bør ikke Ki67 verdier mellom 5% og 30% (ved bruk av gjennomsnittsmåling, hot spot verdier vil ligge min. cirka 5 prosentenheter over) benyttes til beslutning om bruk av kjemoterapi, kun hvis verdiene er under eller over dette området. I de tilfeller hvor endokrin behandling uansett vil anbefales og det uansett ikke er aktuelt å benytte kjemoterapi, kan grunnlaget for å gjennomføre genekspresjonstest bortfalle. Hos pasienter som har spesielt små svulster er nytten av genekspresjonstest som grunnlag for vurdering av bruk av kjemoterapi usikker. Men når anbefalingene uten Prosignatest er at det ikke er grunnlag for verken endokrin behandling eller kjemoterapi, vil Prosignatest kunne identifisere pasienter med høyere residivrisiko som kan ha betydning for adjuvant behandlingsvalg.

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.

Konferer punkt 7.5. for oversikt over alternative adjuvante behandlingsregimer.

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 (Biganzoli et al., 2012). 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 levetidsutsikter – og individuell tilpasning av behandlingsopplegget kan være nødvendig. Det anbefales spesiell årvåkenhet for eventuell kardiovaskulær morbiditet. MUGA eller EKKO bør benyttes på liberal indikasjon.

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 (Slamon et al., 1987; Slamon et al., 1989). Adjuvant behandling med trastuzumab (humaniserte monoklonalt antistoff mot HER2) har endret prognosen for denne gruppen (Perez et al., 2014; Perez et al., 2011; Piccart-Gebhart et al., 2005; Romond et al., 2005; Slamon et al., 2011). 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 (Johansen et al., 2006). Dette bekreftes i en nylig publisert metanalyse fra EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG), 2021). 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) (Perez et al., 2014; Perez et al., 2011; Piccart-Gebhart et al., 2005; Romond et al., 2005; Slamon et al., 2011).

I HERA studien ble også 2 års behandling med trastuzumab testet, men viste ingen ytterligere effekt ut over trastuzumab i 1 år (Goldhirsch et al., 2013a). 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 hjerterfunksjonen, 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 (Pivot et al., 2013). 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 (Joensuu et al., 2009; Joensuu et al., 2006). Senere har SOLD studien ikke vist «non-inferiority» ved 9 ukers behandlingstid versus 12 mnd (bedre overlevelse med 12 mnd behandling) (Joensuu et al., 2018). Helt nylig viste resultater fra ShortHER studien publisert med samme behandlingstid som SOLD, at 9 ukers behandlingstid ikke var «non-inferior». Men resultatene indikerte at forskjellen var liten for pasienter med pN0 og pN1 (Conte et al., 2023). 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 nasjonale retningslinjer (EC/AC etterfulgt av taxan i kombinasjon med trastuzumab) (Earl et al., 2019). 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 trastuzumab 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 (von Minckwitz et al., 2017). Oppdaterte resultater etter henholdsvis 6 år og 8 år viste henholdsvis 4.5 % og 4.9% bedring i IDFS hos lymfeknute positive pasienter, mens effekten ikke er til stede for lymfeknute negative (Loibl et al., 2022a; Piccart et al., 2021a). 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 (Burstein et al., 2019). ASCO guideline oppdatert fra 2018 inkluderer også bruk av pertuzumab/trastuzumab sammen med cellegift for HER2 positiv brystkreft (Denduluri et al., 2018).

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 sammenlignbar effekt på sykdomsfri overlevelse (Slamon et al., 2011). Resultater etter 10 års oppfølging viste kun 10 flere DFS hendelser mellom TCH og AC etterfulgt av docetaxel + trastuzumab (AC-TH) (Slamon et al., 2016). Videre viser TRAIN-2 studien ingen forskjell i pCR etter neoadjuvant behandling ved bruk av 9 kurer paklitaxel dag 1+dag 8 (q3w) i kombinasjon med carboplatin gitt enten som AUC6 hver 3. uke eller AUC3 dag 1 + dag 8 (q3w) (sammen med med trastuzumab/pertuzumab), sammenlignet med armen hvor tre av syklusene var erstattet med FEC90 + trastuzumab/pertuzumab. Deskriptiv statistikk ble benyttet til å analysere event-free survival, med HR 0.9 (95% CI 0.50-1.63) (van der Voort et al., 2021). Det er generell internasjonal konsensus på at antracyclinregimer bør benyttes foran antracyclinholdige regimer som følge av økt risiko for kardiotoxiskitet ved antracyclinbruk og sammenlignbare effekter på brystkreftspesifikk overlevelse (Burstein et al., 2025; NCCN, 2025). Det er også publisert studier som taler for at det er sammenlignbare pCR resultater for TCHP sammenlignet med THP (Chen et al., 2025; Gao et al., 2025), slik at i tilfeller der karboplatin ikke tolereres, kan det behandles videre med THP.

TCH(P) (docetaxel 75mg/m² + carboplatin (AUC5) + trastuzumab/pertuzumab (dvs + pertuzumab hvis indikasjon), benyttes ved behandling av HER2 positive, alternativ kan taxan/carboplatin gis ukentlig i form av paclitaxel 80 mg/m² + carboplatin AUC 1.5-2.

EC90 etterfulgt av taxan + trastuzumab/(pertuzumab) er et sekundærvalg.

Behandlingsopplegget for TRAIN-2 studien er også en behandlingsopsjon.

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 (Tolaney et al., 2015). 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) (Tolaney et al., 2019). Avsluttende 10-års oppfølgingsdata fra studien viste DFS 91.3%, «recurrence free interval» (RFI) 94.3%, totaloverlevelse 94.3% (Tolaney et al., 2023). Studien er også basis for at St Gallen Consensus åpner for at antracyclin kan utelates hos pT1pN0 pasienter (Burstein et al., 2019; Coates et al., 2015; Curigliano et al., 2017). 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. ATEMPT studien testet T-DM1 som alternativ til paklitaxel/trastuzumab til stadium 1 pasienter. Etter 3.9 års median FU var invasiv DFS 97.8% (95% CI, 96.3 to 99.3) (Tolaney et al., 2021). Resultatene viser meget god prognose, men observasjonstiden er ennå relativt kort. Det var ingen generell reduksjon i toksisitet mellom T-DM1 og TH armen i studien, men det ble observert redusert nevropatifrekvens (11% vs 23%), som kan ha klinisk betydning i behandlingen av enkelte pasienter på individuelt grunnlag.

I WSG-ADAPT-TP studien ble det funnet at deskalering av neoadjuvant behandling med T-DM1 uten preoperativ klassisk kjemoterapi ga utmerket overlevelse uten ytterligere adjuvant kjemoterapi, dersom det ble oppnådd pCR (Harbeck et al., 2023). Resultatene viser at slike deeskaleringsstrategier kan være av klinisk betydning.

I en åpen randomisert studie av pasienter mellom 70-80 år (n=275) ble det ikke funnet non-inferiority ved bruk av trastuzumab monoterapi sammenlignet med kjemoterapi+trastuzumab (Sawaki et al., 2020). Men det var liten forskjell mellom behandlingsarmene de første 3-5 år. Dette gir støtte for å kunne vurdere anti-HER2-rettet behandling som monoterapi (evt i kombinasjon med endokrin behandling), vurdert ut fra risikoprofil (og forventede leveutsikter).

Anbefaling

Adjuvant behandling av HER2 positiv brystkreft anbefales i tråd med de tabellariske oversiktene senere i kapitlet, med følgende hovedprinsipper (Evidensnivå A):

Lymfeknute negative pasienter med tumorstørrelse over 2 cm som er kirurgisk primærbehandlet anbefales (primært) bruk av taxan (3 ukentlig docetaxel eller ukentlig paklitaxel) + karboplatin (3 ukentlig AUC 5 eller ukentlig AUC 1.5) i 18 uker i kombinasjon med trastuzumab. 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab kan alternativt benyttes. Deretter videre behandling med trastuzumab (q3w) til totalt 17 kurer. Hos lymfeknute negative pasienter med tumorstørrelse ≤ 2 cm anbefales kun 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab. 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 kan gis i.v. eller s.c. hver 3. uke i 12 måneder. Subcutan administrasjon: 1200 mg loading dose etterfulgt av 600 mg vedlikeholdsdose (sammen med s.c. trastuzumab som Phesgo). Intravenøs administrasjon: 840 mg loading dose, etterfulgt av 420 mg vedlikeholdsdose.

Konferer eget avsnitt for oversikt over alternative adjuvante behandlingsregimer.

Hvis kjemoterapi ikke kan gis som følge av komorbiditet/toksisitet/andre årsaker (spesielt hos eldre pasienter) samtidig som HER2-rettet behandling kan tolereres, bør bruk av anti-HER2-behandling som monoterapi (eller i kombinasjon med endokrin behandling hvis indikasjon) vurderes ut fra risikoprofil (og forventede leveutsikter).

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 (Martin et al., 2017). 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).

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 (Brufsky et al., 2012; Coleman et al., 2011; de Boer et al., 2011; Eidtmann et al., 2010; Gnant et al., 2011a; Möbus et al., 2011; Paterson et al., 2011).

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 (Gnant et al., 2009; Gnant et al., 2011b). 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 (Coleman et al., 2011). 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 (Gregory et al., 2012; Vidal et al., 2012). Resultatene fra disse studiene kan ikke overføres til mannlige brystkreftpasienter.

Det er benyttet forskjellige doseringer i en del av studiene. I SUCCESS A studien ble zoledronsyre hver 3. mnd i 2 år sammenlignet med hver 6. mnd i 5 år (Friedl et al., 2021). Studien viste ingen forskjell i DFS eller OS mellom behandlingsarmene. Både 2 års behandling hver 3. mnd og 5 års behandling hver 6. mnd anses som likeverdige alternativer (Eisen et al., 2022), hvor 2 års behandling hver 3. mnd anses som primærvalg. Behandlingen kan starte opp under adjuvant kjemoterapi. Dersom 2 års behandlingstid benyttes bør pasientene som 1) er unge og indusert postmenopausale eller 2) er postmenopausale >50 år og benytter aromatasehemmer, vurderes for en bentetthetsmåling etter 2-3 år etter avsluttet Zometa. Behov for videre oppfølging vurderes individuelt.

Nytten av å benytte denosumab som adjuvant behandling er ikke entydig dokumentert og anbefales ikke som alternativ til adjuvant bisfosfonat (Coleman et al., 2020; Gnant et al., 2022b)

Anbefalinger

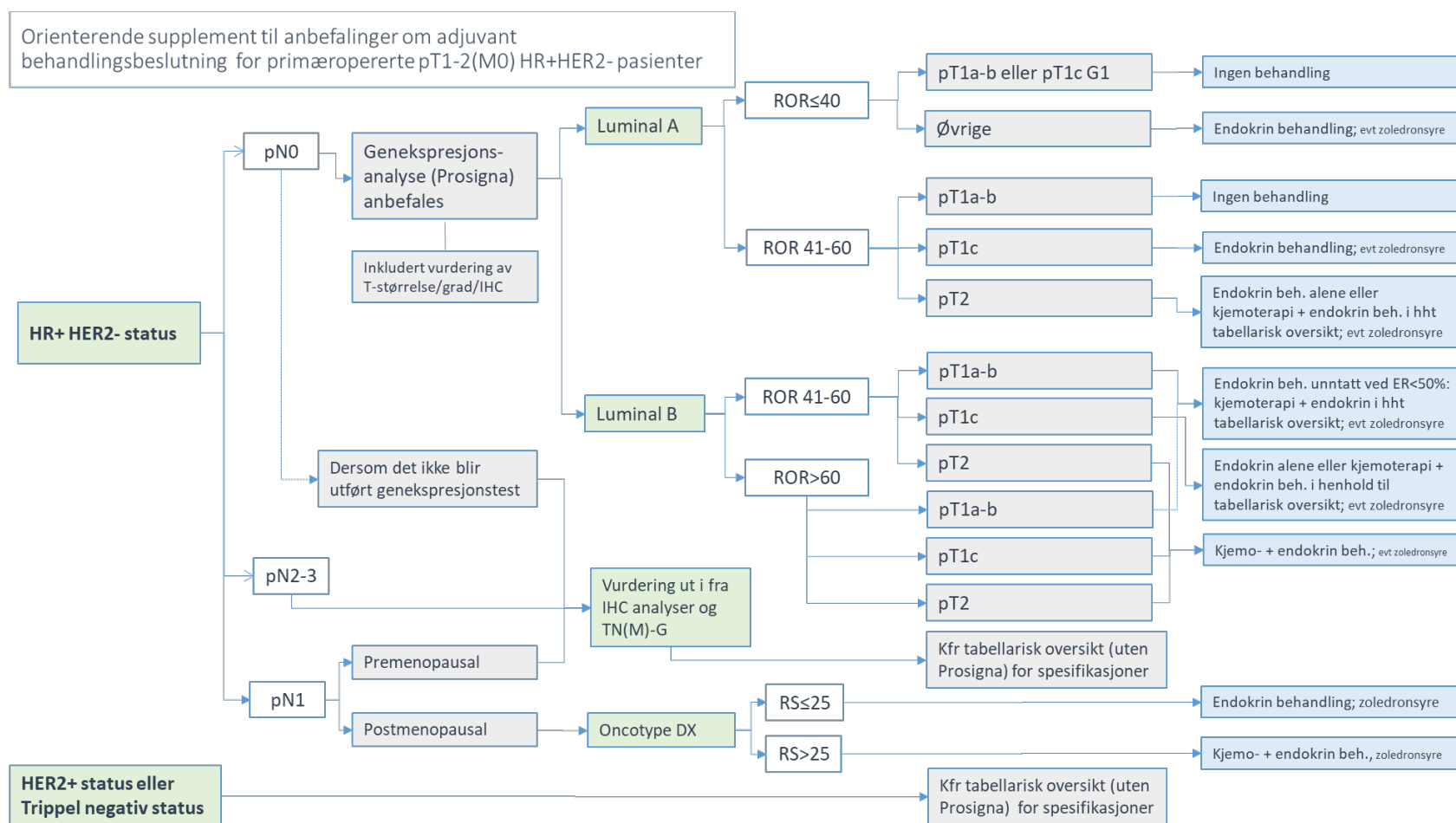
For postmenopausale kvinnelige pasienter foreligger det nå god samlet dokumentasjon for at zoledronsyre gir adjuvante tilleggseffekter. Denne gruppen får også regelmessig aromatasehemmere, som gir negativ effekt på bentetthet. Det anbefales derfor:

Zoledronsyre 4 mg. i.v. hver 3. måned i 2 år (sekundært hver 6. måned i 5 år) hos spontant eller induisert 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 [Microsoft Word - Retningslinjer_Tannproblemer og bisfosfonatbehandling_adjuvant_220514.doc \(wordpress.com\)](#) – 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 (Coleman et al., 2011).

Oversikt over anbefalt adjuvant behandling

Basert på overstående gjennomgang anbefales adjuvant systemisk behandling i tråd med figuren under og nærmere spesifikasjoner i de følgende tabellariske oversikter (kfr også spesifikasjoner/kommentarer) delt opp etter om genekspresjonstest er utført eller ikke:



Anbefalinger for primæropererte pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status eller postmenopausale pasienter med pT1-2pN1 status, hvor svar på anbefalt genekspresjonstest foreligger

Hoved-gruppe	N status	Genekspresjons-test*	Ytterligere subgruppering	Generell terapi-anbefaling**	Grunnlag for eventuell vurdering av annet terapi-valg (eskalering eller de-eskalering)**
HR+ HER2-	pN0	Prosigna Luminal A ROR score 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»
		Prosigna Luminal A** ROR score 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	Premenopausal: EC90 x 4 eller TC x 4 etterfulgt av endokrin behandling. Endokrin behandling som inkluderer goserelin kan vurderes som alternativ til kjemoterapi.*** Postmenopausal: Endokrin behandling og 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

		Prosigna Luminal B** ROR score 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%: Premenopausal: EC90 x 4 eller TC x 4 etterfulgt av endokrin behandling. Endokrin behandling som inkluderer goserelin kan vurderes som alternativ til kjemoterapi.*** Postmenopausal: Endokrin behandling og zoledronsyre 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
		Prosigna ROR score >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	TC x 6 er et akseptabelt alternativ til EC90 x 4 ® taxan spesielt ved cardiale risikofaktorer som gjør

				Zoledronsyre ved postmenopausal status	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.
	Post-menopausal pN1	OncotypeDx RS≤25		ER≥50%: Endokrin behandling og zoledronsyre ER<50%: Vurder om grunnlag for kjemoterapi ® endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	ER<50%: Vurder om indikasjon for kjemoterapi, enten EC90 x 4 eller TC x 4 eller eventuelt EC90 x 4 ® taxan, vurderes i forhold til ER ekspresjonsnivå og klinisk risiko
		OncotypeDx RS>25		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.

*** *Beslutningsgrunnlaget vedrørende endokrin behandling som alternativ til kjemoterapi er indirekte, og sikker kunnskap om dette alternativet for premenopausale pasienter er enda ikke tilgjengelig.*

Anbefalinger for pasienter hvor det ikke er indikasjon for genekspresjonstest eller det ikke foreligger

Hoved-gruppe	Subgruppering ved undersøkelser av tumor	Ytterligere subgruppering	Generell terapi-anbefaling	Grunnlag for annet terapi-valg
HR+ HER2-	Lum A-liknende* *Følgende karakteristika: Ki67<10%, G1-2, HR>50%	pT1a-b pN0	Ingen behandling	
		pT1c pN0 grad 1	Ingen behandling	
		pT1c grad 2 pN0	Endokrin behandling	
		pT2pN0 grad 1	Zoledronsyre ved postmenopausal status	
		pT2pN0 Grad 2	Premenopausal: EC90 x 4 eller TC x 4 etterfulgt av endokrin behandling. Endokrin behandling som inkluderer goserelin kan vurderes som alternativ til kjemoterapi. Postmenopausal: Endokrin behandling og zoledronsyre	
		pT1-2pN1	Premenopausal: EC90 x 4 eller TC x 4 etterfulgt av endokrin behandling. Postmenopausal: Endokrin behandling og zoledronsyre	Premenopausale: Hvis ikke kjemoterapi benyttes bør endokrin behandling inkludere goserelin (ut i fra vurdering av tumorstørrelse, omfang av lymfeknutemetastaser og grad). Postmenopausale: 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 lymfeknutemetastaser sykdom kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan
	LumB-liknende*	pT1a-b pN0	Endokrin behandling	Lav HR positivitet eller høyere proliferasjonsgrad kan gi grunnlag for kjemoterapi (EC90 x 4 eller TC x 4)

	*Følgende karakteristika: 1) Ki67>35% eller 2) Grad 3 og samsvarende høy Ki67 eller 3)HR<50%		Zoledronsyre ved postmenopausal status	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores
		pT1c-pT2 pN0	EC90 x 4 eller TC x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Meget høy proliferasjonsgrad kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan (alternativt TC x 6)
		pT1-2pN1-3	EC90 x 4 → taxan alternativt EC90 x 4 eller TC x 4 (valg avhengig av risikovurdering) etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Alternativt til EC90 x 4 → taxan er TC x 6 dersom ikke beh.plan er lagt som følge av mange lymfeknutemetastaser
	Ikke konklusiv Luminal gruppe (ikke passende i de luminal grupper over)	pN0	Generell anbefaling om behandlingsvalg ikke mulig uten geneksprepsjonsanalyse	
		pN1-3	EC90 x 4 eller TC x 4 etterfulgt av endokrin behandling Ved postmenopausal status alternativt endokrin behandling ved pN1 eller individuell vurdering Zoledronsyre ved postmenopausal status	Mange lymfeknutemetastaser kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan
	HR+ HER2+	pT1pN0	Taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores Spesielt høy risikoprofil kan gi grunnlag for EC90 x 4 → taxan/trastuzumab
		pT2pN0	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Alternativt til EC90 x 4 → taxan kjemoterapi er taxan/carboplatin
		pT1-2pN1-3	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab/pertuzumab etterfulgt av trastuzumab/pertuzumab og endokrin behandling	Alternativt til EC90 x 4 → taxan kjemoterapi er taxan/carboplatin

			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 eller taxan/carboplatin/trastuzumab
		pT2pN0	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status	Alternativt til EC90 x 4 → taxan kjemoterapi er taxan/carboplatin
		pT1-2pN1-3	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab/pertuzumab etterfulgt av trastuzumab/pertuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status	Alternativt til EC90 x 4 → taxan kjemoterapi er taxan/carboplatin
HR- HER2-		pT1apN0	Ingen generell anbefaling om kjemoterapi	Individuell vurdering av eventuelt grunnlag for kjemoterapi (TILs analyse kan vurderes)
		pT1bpN0	EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved postmenopausal status	Lav proliferasjongrad og histologisk grad kan gi grunnlag for å utelate taxaner (evt kun gi TC x 4). Individuell vurdering av grunnlag for å gi kjemoterapi (TILs analyse kan vurderes)
		pT1cpN0	EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved postmenopausal status	Lav proliferasjongrad og histologisk grad kan gi grunnlag for å utelate taxaner (evt kun gi TC x 4). (TILs analyse kan vurderes)
		pT1pN1-3 pT2pN0-3	Dersom ikke neoadjuvant behandling er gitt: taxan/carboplatin→ EC90 x 4 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.

Fotnote/spesifikasjoner/kommentarer til anbefalingene anført i tabellene over (7.4.1 og 7.4.2)

**Beslutningsgrunnlaget vedrørende endokrin behandling som alternativ til kjemoterapi er indirekte, og sikker kunnskap om dette alternativet for premenopausale pasienter er enda ikke tilgjengelig.*

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 Luminal 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) dersom Ki67 er <10% eller >35%. Ki67 verdier mellom 10% og 35% bør ikke benyttes for vurdering av grunnlag for kjemoterapi.

Endokrin behandling. Det henvises til tekstlige anbefalinger i Handlingsprogrammet.

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 3. måned i 2 år eller hver 6. måned i 5 år ved avdeling som vanligvis gir kjemoterapi. Behandlingen er kun aktuell for pasienter med postmenopausal status (naturlig eller indusert) som skal gjennomføre systemisk adjuvant behandling. Tannstatus bør vurderes før oppstart av behandlingen.

Ikke-hormonell behandling. EC90 (epirubicin 90 mg/m² + cyklofosamid 600 mg/m²) gis hver 3. uke. TC i form av docetaxel 75 mg/m² + cyklofosamid 600 mg/m² gis også hver 3. uke. Det gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier. Paklitaxel 80mg/m² hver uke kan benyttes 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/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m² 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 taxanbehandling. Gjør LVEF måling før oppstart av EC90, før oppstart av anti-HER2 behandling, deretter hver 3. mnd til avsluttet behandling. Følg egen algoritme for vurdering av LVEF i forhold til anti-HER2-behandlingen. Alternativ kjemoterapi i form av taxan/carboplatin gis enten hver 3. uke i form av docetaxel 75 mg/m² + carboplatin AUC 5-6, eller ukentlig i form av paclitaxel 80 mg/m² + carboplatin AUC 1.5-2 (alternativt kan carboplatin fortsatt gis hver 3. uke). For andre alternative kjemoterapiregimer, konferer tekst.

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

Strålebehandling (for pasienter som ikke gjennomgår neoadjuvant 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

Veiledende behandlingsbeslutning ved bruk av Prosigna ved pT1pN1(mi)

Hovedgruppe	pT pN status	Prosignatest*	Generell terapi-anbefaling**	Grunnlag for eventuell vurdering av annet terapi-valg (eskalering eller de-eskalering)
HR + HER2-	pT1pN1(mi)	Luminal A ROR score 0-40	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Dersom ER ekspresjonen er lav, vurder grunnlag for bruk av E C90 x 4 eller TC x 4 → endokrin behandling
	pT1pN1(mi)	Luminal A** ROR score 41-60	Premenopausal: E C 90 x 4 eller TC x 4 etterfulgt av endokrin behandling. Endokring behandling som inkluderer goserelin kan vurderes som alternativ til kjemoterapi.*** Postmenopausal: Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	
	pT1pN1(mi)	Luminal B** ROR score 41-60	ER ≥50%: E C 90 x 4 eller TC x 4 → endokrin behandling ER < 50%: E C 90 x 4 → taxan → endokring behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Ved ER ≥50%: Endokring behandling kan vurderes ved kombinasjonen av histologisk grad 1-2 og lav absolutt ROR score
	pT1pN1(mi)	Luminal B** ROR score >60	E C 90 x 4 → taxan → endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	TC x 6 er et akseptabelt alternativ til E C90 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 å skifte subgruppe kan det gi grunnlag for individuell vurdering av behandlingsvalg.

*** Beslutningsgrunnlaget vedrørende endokrin behandling som alternativ til kjemoterapi er indirekte, og sikker kunnskap om dette alternative for premenopausale pasienter er enda ikke tilgjengelig.

Alternative adjuvante behandlingsregimer

Dose-dense behandling er diskutert i avsnittet om neoadjuvant behandling, med bakgrunn i EBCTCG metanalysen av slik behandling. Anbefalingen 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).

Det er publisert en kinesisk studie som sammenlignet adjuvant behandling med FEC x 3 (q3w) etterfulgt av Docetaxel x 3 (q3w) med ukentlig paklitaxel/Carboplatin (3 av 4 uker) – 6 sykler, hos trippel negative hvor 3/4 av pasientene var pN0. Studien viste ingen forskjell i overall survival, en liten bedring i DFS med ukentlig paklitaxel/Carboplatin (Yu et al., 2020). Studien gir ikke grunnlag for å justere vår generelle anbefaling for trippel negative, men er et mulig alternativt behandlingsopplegg i individuelle tilfeller.

I tilfeller der det oppstår hypersensitivitet/alvorlig intoleranse for paklitaxel og docetaxel, kan albuminbundet paklitaxel (nab-paklitaxel) alternativt benyttes. Det foreligger ikke nok data til å avgjøre om ukentlig behandling eller behandling 3 av 4 uker (28 dagers syklus) med nab-paclitaxel 125 mg i.v. bør benyttes (Gianni et al., 2018; Untch et al., 2019). Men behandling 2 av 3 uker ga redusert pCR sammenlignet med ukentlig behandling (Blohmer et al., 2022). Doseringsvalget vil være avhengig av risiko og tolerabilitet i det individuelle tilfelle.

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
Cyklofosamid	600	100 ml NaCl 9 mg/ml	3–10 min	1

Dosen av cyclofosamid 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 dexametason/metyprednisolon deretter.
- Antihistamin gis i tillegg som premedikasjon (for eksempel cetirizin 10 mg p.o. minst 1 time før kur), samt famotidin 20 mg p.o. minst 1 time før kur.

Spesifikasjon av TC kur – dosering

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

Dosen av cyclofosamid 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.

Kurer som inneholder carboplatin

For å redusere risiko for overdosering ved fallende GFR bør det vurderes doseclapping (maksimaldosering) ved «target AUC (mg/ml/min) x (150)». Alternativt analyseres reell GFR med en av de tilgjengelige metoder (Iohexol, cystatin C).

Ved fallende kreatinin underveis i behandling med carboplatin bør opprinnelig GFR verdi benyttes som utgangspunkt for kurdosering.

Bevare ovarialfunksjon hormonreseptor negative premenopausale pasienter som ikke skal ha flere barn

For å unngå prematur menopause hos hormonreseptor negative premenopausale pasienter som ikke skal ha flere barn bør det vurderes å gi goserelin 3.6 mg s.c. hver 28. dag fra før oppstart kjemoterapi til kjemoterapi er avsluttet.

Bivirkninger av kjemoterapi – 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 anbefales 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 primærprofylakse 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 (Aapro et al., 2011).
- Nederste akseptable grense for å gi kur uten G-CSF er *neutrofile granulocytter* $1.0 \times 10^9/l$.
- 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 granulocytterverdier $\geq 0.7 \times 10^9/l$. Det gis ikke G-CSF ved ukentlige kurer. Dersom kur må utsettes bør pasienten vurderes på nytt etter 1–3 dager.

Trombocytopeni

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

Øvrige bivirkninger

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

Cyclofosfamid gir kvalme og brekninger hos minst 50 % av pasientene. Symptomene kan komme fra 1 til flere timer etter infusjonen. Kombinasjonen av NK1 og 5HT3-reseptorblokkere er idag standard

antiemetisk behandling i forbindelse med EC – kurene. I tillegg gis vanligvis dexamethason. Ytterligere tiltak/medikasjon bør vurderes avhengig av den individuelle tolerabilitet. Docetaxel og paclitaxel gir vanligvis lite eller ingen kvalme.

Docetaxel og paclitaxel kan begge gi hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaktoide reaksjoner. Overvåkning er derfor nødvendig, spesielt ved de første kurene. Det henvises til kurskjema (Nasjonalt Register for Medikamentell Kreftbehandling eller Cytodose) for spesifikt opplegg. Risikoen for alvorlige reaksjoner er minimal hvis glucokortikoid benyttes i tilslutning til kurene, i henhold til spesifikasjonen nevnt over. Hvis reaksjoner oppstår, stoppes infusjonen 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 eller kompresjon

Ved alvorlige bivirkninger under adjuvant docetaxel som tilsier bruk av kjølevotter/hansker bør det vurderes skifte til paklitaxel. Tidligere gjennomganger av bruk av kjølevotter/hansker har konkludert med svak/motstridende dokumentasjon (Bailey et al., 2021).

Det er publisert en ny randomisert studie (POLAR studien) med bruk av kjølehansker eller kompresjonshansker versus ingen tiltak for å hindre kjemoterapi-indusert polyneuropati (CIPN) under taxanbehandling (Michel et al., 2025). Studien viser effekt på kort sikt (kun resultater til 6-8 mnd FU), men vi vet ikke om tiltakene gir effekt på lengre sikt. Få pasienter hadde CIPN $\geq$ Grad 2 etter 6-8 mnd. De fleste (ca 60%) fikk nab-paclitaxel, som gir høyere risiko for polyneuropati enn paklitaxel. Resultatene viser at ca 1/5 avsluttet kjemoterapi for tidlig pga CIPN. Kjølehansker bidrar til omtrent halvert risiko for høygradig CIPN. Kompresjonshansker (doble kirurghansker; i en størrelse mindre enn normalt for hånden) ga også klare effekter. Kjøling/kompresjon kan potensielt føre til færre behandlingsavbrudd. Resultatene gir ikke grunnlag for en generell anbefaling, men vurderes som en behandlingsopsjon.

Kjølehetten kan redusere hårtap under kjemoterapi. Det er ikke grunnlag for generell anbefaling om bruk av kjølehetten på det nåværende tidspunkt.

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 hviledyspné pga. komplikasjoner ved alvorlig fremskredet sykdom, eller ved behov for oksygentilskudd.
- Graviditet.

Forsiktighetsregler:

- Ved kumulativ Epirubicindose som overstiger 720 mg/m² 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 arytmier, 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 og BT
 - Ekkokardiografiundersøkelse (kfr eget avsnitt 4.11.3)
- Det kreves i utgangspunktet en LVEF på 50 % for å kunne starte trastuzumab

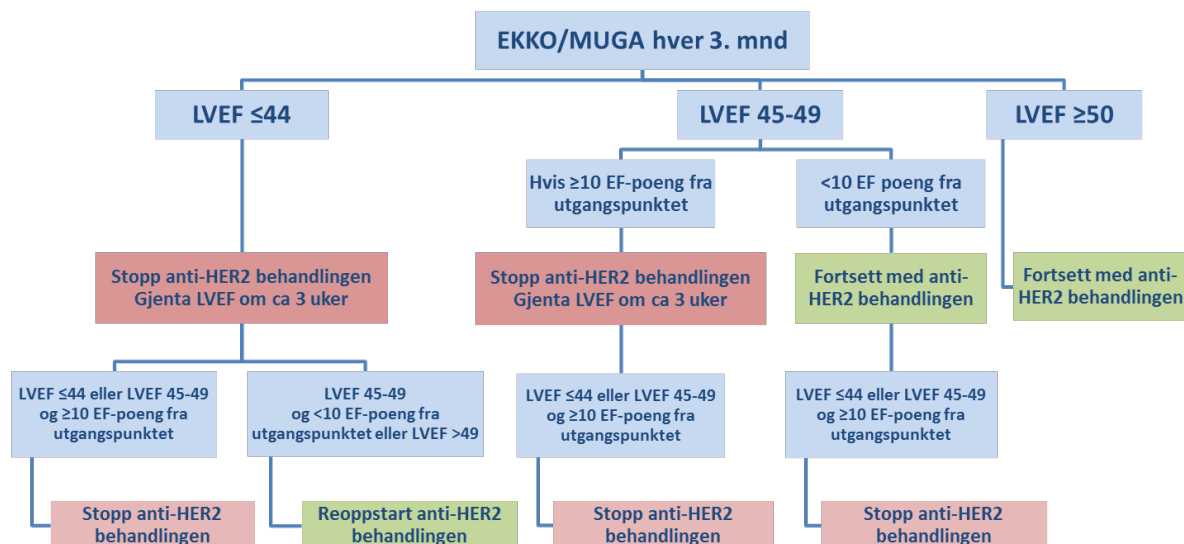
Behandlings-/kontrollopplegg – trastuzumab eller trastuzumab/pertuzumab

Dersom behandlingen gis etter antracyclinholdig kjemoterapi (EC kurer), startes den vanligvis 3 uker etter siste EC kur og gis vanligvis samtidig med taxanbehandling som kombinasjonsterapi. 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.

Ekkokardiografi (sekundært MUGA dersom kapasitetsmessige begrensninger på EKKO) 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 etter Norsk bryst cancer gruppe (2022)

<https://nbcg.no/behandlingsskjemaer/medikamentell-behandling/> Copyright NBCG 2022. Gjengitt med tillatelse.

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 LVEF 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. Antracyclinholdig 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 cardiovasculære risikofaktorer. Det anbefales 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).

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.

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 bedre 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.

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 (Spring et al., 2016). 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 ($p=0.053$) (Rastogi et al., 2008).

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 (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2019). Videre viser studien at sekvensiell behandling med antracyclin etterfulgt av taxan, gir bedre overlevelse enn konkomitant behandling med antracyclin og taxan, for samme pasientgruppe. Sistnevnte er samsvarende med det adjuvante behandlingsopplegg i Norge gjennom flere år, hvor det har vært indikasjon for å benytte taxan. Metaanalysen 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 (Sparano et al., 2008). 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.

Gjeldende anbefaling om sekvensiell behandling med antracyclin (EC90) etterfulgt av taxan (docetaxel 3qw eller paklitaxel ukentlig) tar høyde for de viktigste resultatene i metaanalysen. 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 (Curigliano et al., 2017; Denduluri et al., 2018).

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

Effekter av platinum har vært rapportert i studier fra flere år tilbake. I de første studiene ble det ikke påvist bedret totaloverlevelse ved å gi platinum ut over antracyclin i kombinasjon med cyklofosfamid + taxan ved BRCA mutert eller trippel negativ brystkreft (Poggio et al., 2018; Sikov et al., 2015). Men oppdaterte resultater fra BrighTNess studien som inkluderte pasienter med trippel negativ brystkreft, fant bedring i 4 års «event-free survival» (descriptiv sekundæranalyse) (Geyer et al., 2022b). Flere kliniske studier har vist høy patologisk komplett responsrate (pCR) ved BRCA mutert og/eller trippel negativ brystkreft behandlet med neoadjuvant platinum cellegift (Byrski et al., 2014; Loibl et al., 2018; Sikov et al., 2015; Silver et al., 2010; von Minckwitz et al., 2014). Videre har en metaanalyse av publiserte studier inkludert de randomiserte studiene med balanserte behandlingsarmer utenom platinum, vist høyere andel pCR ved å legge til carboplatin (Poggio et al., 2018). 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 antracyclin i kombinasjon med cyklofosfamid. Dette kan skyldes at BRCA muterte har høyere pCR også i behandlingsarm uten platinum, samsvarende med mer kjemosensitiv tumor (Loibl et al., 2018; von Minckwitz et al., 2014). 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 alkyliserende kjemoterapi i standardbehandlingen kunne påvirke størrelsen av effekten.

Det foreligger nå resultater fra ytterligere studier som viser bedre sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse ved å legge til carboplatin til standard (neo)adjuvant kjemoterapi (Fasching et al., 2023; Gupta et al., 2023; Pathak et al., 2022). På SABCS2022 presenterte Gupta et al. resultater hos TNBC pasienter hvor ukentlig carboplatin ble lagt til neoadjuvant behandling med paklitaxel etterfulgt av antracyclin/taxan. Resultatene viste 6.1% bedring i DFS og 7.3% bedring i totaloverlevelse, hvor effekten primært var til stede hos premenopausale pasienter. En metaanalyse som inkluderte 8 studier og 2425 pasienter viste betydelig bedring i både DFS (HR 0.66; 95% CI. 0.55-0.8; $p < 0.001$) og totaloverlevelse (HR 0.68; 95% CI 0.54-0.87; $p = 0.002$) ved å legge til carboplatin som del av adjuvant eller neoadjuvant behandling (Pathak et al., 2022). St Gallen konsensus 2023 anbefalte også å inkludere carboplatin som del av (neo)adjuvant behandling (Curigliano et al., 2023). Således bør pasienter med TNBC tilbys tillegg av carboplatin til taxan etterfulgt av EC90 kjemoterapi dersom ikke tolerabilitet/komorbiditet hindrer slik behandling. Anbefalt neoadjuvant behandlingsopplegg for stadium 2-3: carboplatin (AUC 1.5-2 ukentlig/paklitaxel 80 mg/m² ukentligx12 (eller carboplatin (AUC6 qw3)/taxan) etterfulgt av EC90x4 som neoadjuvant kjemoterapi. Primæropererte pasienter med stadium 2-3 bør tilbys samme behandling. Pasienter som kan motta neoadjuvant pembrolizumab (ved tilgjengelighet) anbefales slik behandling i tråd med Keynote 522 (kfr under).

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.

Neoadjuvant/adjuvant behandling av trippel negative med immunterapi

Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (paklitaxel/carboplatin etterfulgt av EC90) – i neoadjuvant etterfulgt av adjuvant behandling pembrolizumab har vært testet i Keynote 522 studien. Publiserte resultater viser betydelig bedring i EFS (HR 0.61) og ved 5 års tidspunkt 4.9% bedring i totaloverlevelse (86.6% vs 81.7%), ved å legge til pembrolizumab (Schmid et al., 2024; Schmid et al., 2022). Det foreligger også andre studier som underbygger disse resultater (Loibl et al., 2022b; Mittendorf et al., 2020). ASCO og St. Gallen har anbefalt bruk av kjemoterapi + immunterapi neoadjuvant og etterfølgende adjuvant immunterapi for TNBC (Korde et al., 2022) i tråd med Keynote 522 studien. Behandlingen ble 28.08.2023 godkjent i Nye Metoder (nyemetoder.no).

Anbefaling

Følgende behandling av TNBC anbefales: Pasienter med klinisk T1cN1-2 eller T2-4N0-3 (stadium II eller III)(i tråd med inklusjonskriteriene i Keynote 522) anbefales pembrolizumab (200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke) i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi i form av ukentlig paklitaxel 80 mg/m² + carboplatin AUC 1.5 i 12 uker etterfulgt av i kombinasjon med EC90 hver 3 uke x 4), etterfulgt av 9 kurer adjuvant pembrolizumab q3w. **Behandlingen kan benyttes uavhengig av PD-L1 status** (effekt ble funnet uavhengig av P-DL1 status). P.t. er Keynote 522 den klart største studien med de sikreste resultater for pCR og overlevelse, som gjøre at behandlingsopplegget som er benyttet i denne studien primært anbefales.

Dersom det ikke oppnås pCR eller ypT1a-b ypN0 finnes det foreløpig ingen data som kan informere om nytteverdi/støtte bruk av PD-1/PD-L1 hemmere i kombinasjon med capecitabine eller olaparib post-neoadjuvant. Se også avsnitt 7.6.8. Men Keynote 522 har rapportert at behandlingsarmen med pembrolizumab bedret «event-free survival» med 10.6% for pasienter med non-PCR. Før eventuell oppstart av behandlingen må risiko/nytteverdi kartlegges spesielt i forhold til immunrelaterte bivirkninger, og det må vises årvåkenhet i forhold til slike bivirkninger etter at behandlingen er iverksatt. Aktiv autoimmun sykdom er en relativ kontraindikasjon for behandling med immunterapi.

Pasienter med HER2- ER+ 1-10%

Trippel negative svulster er definert som ER/PR/HER2 negative. Det er likevel varierende om pasienter med ER ekspresjon mellom 1-10% blir vurdert som trippel negative eller ER positive internasjonalt. Denne gruppen er heterogen, hvor det både kan være typiske lumbale og basal-like tumores (Cheang et al., 2015). Ved tumorbiologi svarende til høy aggressivitet eller basal-lignende biologi (for eksempel grad 3 og meget høy Ki67 eller Basal-like PAM50 subtype) kan det vurderes å gi behandling i tråd med trippel negativt behandlingsalgoritme.

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; 95 % CI 0.29–1.00) (eksplorativ analyse). Studien var ikke dimensjonert for å gi overlevelsesresultater med smale konfidenstervaller (Gianni et al., 2016). 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 (von Minckwitz et al., 2017). Resultatene underbygger betydningen av bruk av pertuzumab spesielt hos høyrisikopasienter som vanligvis er kandidater for neoadjuvant behandling (betydelig effekt på pCR).

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 sylindربیopsi 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.

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 tabellen under for oversikt.

Mange med lokalavansert brystkreft er i høyrisikogruppen og bør tilbys optimal kjemoterapi slik anført under punkt 7.6.7. Progresjon/manglende effekt underveis i behandlingen skal føre til endringer i behandlingsopplegget.

Studier taler for at non-respondere på for eksempel antracyklinholdig kjemoterapi som regime 1 gir redusert mulighet for effekt av regime 2 (inkludert taxan). Men likevel er det pasienter som responderer ved et skifte av behandling. Motsatt vil respons på regime 1 også tale for respons på regime 2.

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 (Petruolo et al., 2017). 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/carboplatin, alternativt med EC90 etterfulgt av taxan, i kombinasjon med HER2-rettet behandling. Pasienter med lokalavansert brystkreft bør tilbys (neo)adjuvant behandling som inkluderer kombinasjonen av trastuzumab og pertuzumab. Grunnlaget er optimal skrumpling av store svulster før kirurgisk behandling og der det en klar sammenheng mellom pCR og bedre overlevelse (Broglia et al., 2016; Cortazar et al., 2014) (Evidensnivå A).

Responseevaluering skal gjøres regelmessig under behandlingen.

Etter kirurgi behandles HER2 positive pasienter som oppnådde pCR 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 det oppnås pCR ved operasjon (Denduluri et al., 2018). Pertuzumab/trastuzumab-behandlingen gis derfor i 12 mnd uavhengig av om operasjonen viste pCR eller ikke. For pasienter med hormon reseptor 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. Ved påvist restsykdom i operasjonspreparatet endres adjuvant HER2-rettet behandling til trastuzumab-emptasin (kfr avsnitt om adjuvant behandling for pasienter med rest-tumor etter neoadjuvant kjemoterapi).

Etter gjennomført neoadjuvant behandling av trippel negativ sykdom gis adjuvant

behandling i tråd med avsnitt om adjuvant behandling for pasienter med rest-tumor etter neoadjuvant kjemoterapi.

Ved hormonreseptor positiv HER2 negativ sykdom gis adjuvant endokrin behandling i tråd med retningslinjer anført tidligere i kapitlet.

Responseevaluering skal gjøres regelmessig under behandlingen.

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

Veiledende behandlingsalgoritme (se nedenfor).

Oversikt over veiledende neoadjuvant behandlingsopplegg for pasienter utenfor klinisk studie

Hoved-gruppe	Subgruppe	Behandlingsopplegg ved tilfredsstillende respons	Evaluerings – 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, billeddiagnostisk evaluering underveis ved behov. Dersom pasienten er kandidat for BCT gjennomføres 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 <i>Mindre intens kjemoterapi kan vurderes på individuelt grunnlag ved for eksempel klassiske lobulære carcinomer eller andre med mer usikker nytte av kjemoterapi</i>	Klinisk responsevaluering hver 3. uke, billeddiagnostisk evaluering underveis ved behov. Dersom pasienten er kandidat for BCT gjennomføres 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	Primærvalg: Taxan/karboplatin (18 uker) i kombinasjon med trastuzumab og pertuzumab hver 3. uke (TCHP). Sekundærvalg: EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers taxan. Ved redusert toleranse for karboplatin kan THP benyttes.	Klinisk responsevaluering hver 3. uke, billeddiagnostisk evaluering underveis ved behov. Dersom pasienten er kandidat for BCT gjennomføres 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	Pembrolizumab + 12 ukers paklitaxel/karboplatin etterfulgt av pembrolizumab + 4EC90 Paklitaxel/karboplatin etterfulgt av EC90 x 4 dersom ikke pembrolizumab kan gis Alternative behandlingsopsjoner (etter individuell vurdering): • EC90 x 4 etterfulgt av taxan • 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 gjennomføres 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

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 (Cortazar et al., 2014). 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 (Masuda et al., 2017). 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, $P=0.01$). Subgruppeanalyser basert på grad av resttumor etter neoadjuvant behandling kan ikke tolkes direkte inn i den måten vi vanligvis klassifiserer grad av effekt av slik behandling i klinisk rutine, men resultatene tyder på at effekten først og fremst er til stede for pasienter som har litt større gjenværende svulster. Etter inklusjon av de første 157 pasientene ble studien endret fra 6 til 8 sykluser med capecitabine 1250 mg/m² 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. toksisitet. Vanligste bivirkning var hånd-fotsyndrom (73 %), med 11 % grad 3 bivirkning.

Det har vært uklarhet knyttet til effekten av å legge til capecitabine i adjuvant behandling (Del Mastro et al., 2015; Joensuu et al., 2012; Lluch et al., 2020; Martín et al., 2015; Varshavsky-Yanovsky et al., 2020). I en tidligere publisert meta-analyse av studier av adjuvant capecitabine fant man ingen effekt av behandlingen ved brystkreft generelt, men kun hos pasienter med trippel negativ brystkreft (Natori et al., 2017). 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 (Li et al., 2020; van Mackelenbergh et al., 2020).

Ved ASCO2021 ble det også fremlagt en studie som sammenlignet adjuvant platinum med adjuvant capecitabine hos pasienter med ≥ 1 cm resttumor etter neoadjuvant behandling (ECOG-ACRIN EA1131)(primært basal-like subtype). Studien ble stoppet tidlig som følge av at det var klart høyere toksisitet i platinumarmen samtidig som sykdomsfri overlevelse etter 3 år ikke var forskjellig for behandlingsarmene (Mayer et al., 2021).

Anbefaling: Pasienter med trippel negativ brystkreft og gjenværende tumor ved operasjon bør vurderes for adjuvant capecitabine dersom neoadjuvant behandling ble gitt i form av EC90 i sekvens med taxan. Dette betyr pasienter som ved operasjon har ypN+ eller $\geq$ ypT1c (>1 cm residual

tumor). Anbefalt dosering av capecitabine er 8 sykluser, med 1000 mg/m² 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. DPYD testing for å avklare DPD enzymaktivitet må bestilles for pasienter som er planlagt for capecitabine. Svar på denne undersøkelse vil avklare mulighet for å gjennomføre capecitabinebehandlingen og evt dosering.

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.

For pasienter som behandles med immunterapi (se 7.6.3) og ikke oppnår patologisk komplett respons foreligger det ingen resultater som direkte kan veilede postneoadjuvant behandling med capecitabine. Det er derfor ikke mulig å gi noen konkret anbefaling om bruk av capecitabine i kombinasjon med adjuvant pembrolizumab. Men dersom det likevel vurderes å benytte denne kombinasjonen, vil Prosigna test kunne avdekke om det foreligger «basal-like» eller «non-basal» tumor subtype. Det er tidligere vist at adjuvant capecitabine bedrer prognosen for «non-basal» men ikke for «basal-like» PAM50 subtype (Asleh et al., 2023).

HER2-positiv brystkreft

På samme måte som CREATE-X studien studerte man effekten av adjuvant trastuzumab-emtansine (Kadcyla) i KATHERINE studien (von Minckwitz et al., 2019).

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 av pasientene som fikk trastuzumab-emtansine residivfrie sammenlignet med 77 % av pasientene som fikk trastuzumab (HR 0.50, p<0.001), mens totaloverlevelsen foreløpig ikke var forskjellig. Subgruppeanalyser taler for at det er effekten av trastuzumab-emtansine er uavhengig av størrelsen på resttumor etter neoadjuvant behandling, selv om effekten kan være mindre ved lite gjenværende tumorvev ved operasjonen.

Anbefaling: Adjuvant trastuzumab-emtansine 14 sykluser bør benyttes til pasienter med resttumor (i bryst eller lymfeknuter) etter neoadjuvant behandling for HER2 positiv brystkreft. På individuelt grunnlag kan vurderingen påvirkes av forholdet mellom opprinnelig tumorutbredelse i brystet og funnene i operasjonspreparatet, spesielt hos pasienter med svært lite gjenværende tumorvev. 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 (Burstein et al., 2019; Burstein et al., 2021a) og i ASCO guidelines (Denduluri et al., 2018).

Adjuvant behandling av pasienter med BRCA1/BRCA2 kimcellemutasjon etter enten adjuvant kjemoterapi eller etter neoadjuvant kjemoterapi

PARP hemmere har vist effekter ved kreftsykdommer som har defekter i homolog rekombinasjon reparasjon, slik som hos BRCA1/2 kimcellemuterte. Det er nå publisert resultater fra OlympiA studien som randomiserte BRCA1/2 kimcellemuterte pasienter mellom adjuvant olaparib (300 mg x 2 i ett år) eller placebo etter gjennomgått (neo)adjuvant kjemoterapi (Tutt et al., 2021). Inklusjonskriteriene var 1) pasienter med TNBC som fikk adjuvant kjemoterapi i stadium pT2 eller pN+, eller de fikk neoadjuvant behandling og hadde resttumor i operasjonspreparatet; 2) Hormonreseptor positive HER2 negative pasienter med pN2 eller pN3 lymfeknutestatus som fikk adjuvant kjemoterapi, eller de fikk neoadjuvant behandling og hadde resttumor og CPS+EG score ≥ 3 (se under) (Mittendorf et al., 2011). Etter median 2.5 års FU viste resultatene at 3 års invasiv sykdomsfri overlevelse var 85.9% for pasienter som fikk olaparib sammenlignet med 77.1% i placebogruppen (HR 0.58, 95% CI 0.41-0.82). Forskjell i metastasefri overlevelse var 7.1% (Tutt et al., 2021). Oppdaterte interimresultater etter 3.5 års median oppfølging viser hhv 7.3% og 7.4% bedring i 4 års invasiv sykdomsfri overlevelse og metastasefri overlevelse ved bruk av olaparib. Totaloverlevelsen var også signifikant bedret (HR 0.68; 98.5% CI 0.47-0.97; P = 0.009), 3.8% og 3.4% bedring i OS etter hhv 3 og 4 år (Geyer et al., 2022a). Behandlingen er godt tolerert sammenlignet med kjemoterapi. Resultatene er meget overbevisende. Behandlingen ble 28.08 2023 godkjent i Nye Metoder (nyemetoder.no).

Anbefaling: Følgende pasienter bør tilbys adjuvant olaparib 300 mg x 2 i ett år:

- TNBC BRCA1/2 muterte pasienter med N+ eller T2 sykdom dersom primæroperert eller dersom neoadjuvant behandling og restsykdom i bryst eller lymfeknuter. Dersom pasienten også faller innenfor kriteriene for å motta postneoadjuvant capecitabine, anbefales olaparib fremfor capecitabine.
- Hormonreseptor positive HER2 negative BRCA1/2 muterte pasienter med pN2 eller pN3 lymfeknutestatus dersom primæroperert, eller dersom neoadjuvant behandling ved stadium 2/3 og restsykdom i bryst eller lymfeknuter og CPS+EG score ≥ 3 (lenke til kalkulering av score).

Behandlingen oppstartes etter stråleterapi, dersom det er indikasjon for dette.

For trippel negative pasienter som behandles med immunterapi (se 7.6.3) og ikke oppnår patologisk komplett respons foreligger det ingen resultater som direkte kan veilede postneoadjuvant behandling. Det er derfor ikke mulig å gi noen konkret anbefaling om bruk av olaparib i kombinasjon med adjuvant pembrolizumab. Slik bruk må i så fall skje etter individuell vurdering.

Pasienter med T2 svulster eller cT1N1 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 cT1N1 stadium spesielt ved HER2 positiv eller trippel negativ status (Burststein et al., 2021a; Curigliano et al., 2017). 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.

Fordeelene 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.

- Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., Dal Lago, L., Donnelly, J. P., Kearney, N., . . . Treatment of, C. (2011). 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. *European journal of cancer*, 47(1), 8–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
- Albain, K. S., Barlow, W. E., Shak, S., Hortobagyi, G. N., Livingston, R. B., Yeh, I. T., . . . Hayes, D. F. (2010). Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 11(1), 55–65. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70314-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70314-6)
- Allred, D. C., Anderson, S. J., Paik, S., Wickerham, D. L., Nagtegaal, I. D., Swain, S. M., . . . Wolmark, N. (2012). Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of clinical oncology*, 30(12), 1268–1273. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.0141>
- Amir, E., Seruga, B., Niraula, S., Carlsson, L., & Ocana, A. (2011). Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(17), 1299–1309. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr242>
- An, X., Lei, X., Huang, R., Luo, R., Li, H., Xu, F., . . . Shi, Y. (2020). Adjuvant chemotherapy for small, lymph node-negative, triple-negative breast cancer: A single-center study and a meta-analysis of the published literature. *Cancer*, 126 Suppl 16, 3837–3846. <https://doi.org/10.1002/cncr.32878>
- Andre, F., Broglio, K., Roche, H., Martin, M., Mackey, J. R., Penault-Llorca, F., . . . Puztai, L. (2008). Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *Journal of clinical oncology*, 26(16), 2636–2643. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9146>
- Andre, F., Ismaila, N., Allison, K. H., Barlow, W. E., Collyar, D. E., Damodaran, S., . . . Stearns, V. (2022). Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 40(16), 1816–1837. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00069>
- Andre, F., Ismaila, N., Henry, N. L., Somerfield, M. R., Bast, R. C., Barlow, W., . . . Stearns, V. (2019). 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. *Journal of clinical oncology*, 37(22), 1956–1964. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00945>
- Asleh, K., Lluch, A., Goytain, A., Barrios, C., Wang, X. Q., Torrecillas, L., . . . Martin, M. (2023). Triple-Negative PAM50 Non-Basal Breast Cancer Subtype Predicts Benefit from Extended Adjuvant Capecitabine. *Clinical cancer research*, 29(2), 389–400. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-22-2191>
- Baak, J. P., van Diest, P. J., Janssen, E. A., Gudlaugsson, E., Voorhorst, F. J., van der Wall, E., & Vermorken, J. B. (2008). Proliferation accurately identifies the high-risk patients among small, low-grade, lymph node-negative invasive breast cancers. *Annals of oncology*, 19(4), 649–654. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm535>
- Baak, J. P., van Diest, P. J., Voorhorst, F. J., van der Wall, E., Beex, L. V., Vermorken, J. B., . . . Gudlaugsson, E. (2007). The prognostic value of proliferation in lymph-node-negative breast cancer patients is age dependent. *European journal of cancer*, 43(3), 527–535. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.10.001>
- Baek, S. Y., Noh, W. C., Ahn, S. H., Kim, H. A., Ryu, J. M., Kim, S. I., . . . Kim, H. J. (2023). Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer After Chemotherapy: An 8-Year Follow-Up of the ASTRRA Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(31), 4864–4871. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00557>

- Bailey, A. G., Brown, J. N., & Hammond, J. M. (2021). Cryotherapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Journal of oncology pharmacy practice*, 27(1), 156–164. <https://doi.org/10.1177/1078155220959431>
- Banke, A., Fosbøl, E. L., Møller, J. E., Gislason, G. H., Andersen, M., Bernsdorf, M., . . . Ejlersen, B. (2018). Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *European journal of heart failure*, 20(10), 1447–1453. <https://doi.org/10.1002/ehhf.1168>
- Berry, D. A., Cirincione, C., Henderson, I. C., Citron, M. L., Budman, D. R., Goldstein, L. J., . . . Winer, E. P. (2006). Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*, 295(14), 1658–1667. <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1658>
- Biganzoli, L., Battisti, N. M. L., Wildiers, H., McCartney, A., Colloca, G., Kunkler, I. H., . . . Brain, E. G. C. (2021). Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *The Lancet. Oncology*, 22(7), e327–e340. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30741-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30741-5)
- Biganzoli, L., Wildiers, H., Oakman, C., Marotti, L., Loibl, S., Kunkler, I., . . . Audisio, R. (2012). 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). *The Lancet. Oncology*, 13(4), e148–e160. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70383-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70383-7)
- Bliss, J. M., Kilburn, L. S., Coleman, R. E., Forbes, J. F., Coates, A. S., Jones, S. E., . . . Coombes, R. C. (2012). Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *Journal of clinical oncology*, 30(7), 709–717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.7899>
- Blohmer, J. U., Link, T., Reinisch, M., Just, M., Untch, M., Stötzer, O., . . . Loibl, S. (2022). Effect of Denosumab Added to 2 Different nab-Paclitaxel Regimens as Neoadjuvant Therapy in Patients With Primary Breast Cancer: The GeparX 2 × 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 8(7), 1010–1018. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1059>
- Blok, E. J., Kroep, J. R., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Duijm-de Carpentier, M., Putter, H., van den Bosch, J., . . . van de Velde, C. J. H. (2018). Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *Journal of the National Cancer Institute*, 110(1). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx134>
- Blum, J. L., Flynn, P. J., Yothers, G., Asmar, L., Geyer, C. E., Jr., Jacobs, S. A., . . . Wolmark, N. (2017). Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *Journal of clinical oncology*, 35(23), 2647–2655. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.4147>
- Bolzacchini, E., Pomero, F., Fazio, M., Civitelli, C., Fabro, G., Pellegrino, D., . . . Squizzato, A. (2021). Risk of venous and arterial thromboembolic events in women with advanced breast cancer treated with CDK 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*, 208, 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.11.009>
- Bonnerterre, J., Roche, H., Kerbrat, P., Bremond, A., Fumoleau, P., Namer, M., . . . Chapelle-Marcillac, I. (2005). 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. *Journal of clinical oncology*, 23(12), 2686–2693. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.059>
- Bouchardy, C., Rapiti, E., Blagojevic, S., Vlastos, A. T., & Vlastos, G. (2007). Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *Journal of clinical oncology*, 25(14), 1858–1869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4208>

- Broglia, K. R., Quintana, M., Foster, M., Olinger, M., McGlothlin, A., Berry, S. M., . . . Berry, D. A. (2016). Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA oncology*, 2(6), 751–760. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113>
- Brufsky, A. M., Harker, W. G., Beck, J. T., Bosserman, L., Vogel, C., Seidler, C., . . . Perez, E. A. (2012). Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*, 118(5), 1192–1201. <https://doi.org/10.1002/cncr.26313>
- Burstein, H. J., Curigliano, G., Gnant, M., Loibl, S., Regan, M. M., Loi, S., . . . Weber, W. P. (2025). Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. *Annals of oncology*, 36(12), 1433–1446. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.007>
- Burstein, H. J., Curigliano, G., Loibl, S., Dubsy, P., Gnant, M., Poortmans, P., . . . Thurlimann, B. (2019). Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Annals of oncology*, 30(10), 1541–1557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
- Burstein, H. J., Curigliano, G., Thürlimann, B., Weber, W. P., Poortmans, P., Regan, M. M., . . . Gnant, M. (2021a). Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of oncology*, 32(10), 1216–1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
- Burstein, H. J., Somerfield, M. R., Barton, D. L., Dorris, A., Fallowfield, L. J., Jain, D., . . . Rugo, H. S. (2021b). Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 39(35), 3959–3977. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01392>
- Byrski, T., Huzarski, T., Dent, R., Marczyk, E., Jasiowka, M., Gronwald, J., . . . Narod, S. A. (2014). Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 147(2), 401–405. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3100-x>
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., . . . Jackisch, C. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 389(10075), 1195–1205. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32616-2)
- Cardoso, F., van't Veer, L. J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloge, S., . . . Piccart, M. (2016). 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 717–729. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253>
- Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Haidar, C. E., Klein, T. E., . . . Gaedigk, A. (2020). Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and translational science*, 13(1), 116–124. <https://doi.org/10.1111/cts.12692>
- Cheang, M. C., Martin, M., Nielsen, T. O., Prat, A., Voduc, D., Rodriguez-Lescure, A., . . . Carey, L. A. (2015). Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *The oncologist*, 20(5), 474–482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0372>
- Chen, X. C., Jiao, D. C., Qiao, J. H., Wang, C. Z., Sun, X. F., Lu, Z. D., . . . Liu, Z. Z. (2025). De-escalated neoadjuvant weekly nab-paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab versus docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (HELEN-006): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 26(1), 27–36. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00581-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00581-3)

- Choong, G. M., Hoskin, T. L., Boughey, J. C., Ingle, J. N., & Goetz, M. P. (2025). Endocrine Therapy Omission in Estrogen Receptor-Low (1%-10%) Early-Stage Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 43(16), 1875–1885. <https://doi.org/10.1200/jco-24-02263>
- Coates, A. S., Keshaviah, A., Thurlimann, B., Mouridsen, H., Mauriac, L., Forbes, J. F., . . . Goldhirsch, A. (2007). 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. *Journal of clinical oncology*, 25(5), 486–492. <https://doi.org/10.1200/Jco.2006.08.8617>
- Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., . . . Senn, H. J. (2015). Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*, 26(8), 1533–1546. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
- Coleman, R., Finkelstein, D. M., Barrios, C., Martin, M., Iwata, H., Hegg, R., . . . Chan, A. (2020). Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 60–72. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30687-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30687-4)
- Coleman, R. E., Marshall, H., Cameron, D., Dodwell, D., Burkinshaw, R., Keane, M., . . . Bell, R. (2011). Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *New England Journal of Medicine*, 365(15), 1396–1405.
- Conte, P., Bisagni, G., Piacentini, F., Sarti, S., Minichillo, S., Anselmi, E., . . . Guarneri, V. (2023). Nine-Week Versus One-Year Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: 10-Year Update of the ShortHER Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(32), 4976–4981. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00790>
- Coombes, R. C., Kilburn, L. S., Snowdon, C. F., Paridaens, R., Coleman, R. E., Jones, S. E., . . . Bliss, J. M. (2007). Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 369(9561), 559–570. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60200-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60200-1)
- Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., . . . von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384(9938), 164–172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8)
- Crivellari, D., Aapro, M., Leonard, R., von Minckwitz, G., Brain, E., Goldhirsch, A., . . . Muss, H. (2007). Breast cancer in the elderly. *Journal of clinical oncology*, 25(14), 1882–1890. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.2079>
- Crown, J. P., Stroyakovskiy, D., Yardley, D., Huang, C. S., Fasching, P. A., Bardia, A., . . . Loi, S. (2025). LBA14 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2 - early breast cancer (EBC): NATALEE 5-year outcomes. *Annals of Oncology*, 36(Suppl 2), S1559. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.024>
- Curigliano, G., Burstein, H. J., E, P. W., Gnant, M., Dubsy, P., Loibl, S., . . . Xu, B. (2017). De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of oncology*, 28(8), 1700–1712. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308>
- Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., . . . St Gallen Consensus Conference Panelists. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of oncology*, 34(11), 970–986. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>
- Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M., Buzdar, A., Howell, A., Dowsett, M., & Forbes, J. F. (2010). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The Lancet. Oncology*, 11(12), 1135–1141. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70257-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70257-6)

- Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Knox, J., Cawthorn, S., . . . Howell, A. (2014). Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 383(9922), 1041–1048. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62292-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62292-8)
- Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., . . . Peto, R. (2011). BØR BYTTES! Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378(9793), 771–784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
- Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., . . . Peto, R. (2013). 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*, 381(9869), 805–816.
- de Boer, R., Bundred, N., Eidtmann, H., Neven, P., von Minckwitz, G., Martin, N., . . . Coleman, R. (2011). *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*. (Abstract [S1-3] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011). San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center. Hentet fra http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S1-3
- de Gregorio, A., Janni, W., Friedl, T. W. P., Nitz, U., Rack, B., Schneeweiss, A., . . . Harbeck, N. (2022). The impact of anthracyclines in intermediate and high-risk HER2-negative early breast cancer-a pooled analysis of the randomised clinical trials PlanB and SUCCESS C. *British Journal of Cancer*, 126(12), 1715–1724. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01690-6>
- Del Mastro, L., Bruzzi, P., Nicolo, G., Cavazzini, G., Contu, A., D'Amico, M., . . . Venturini, M. (2005). HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, 93(1), 7–14. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602660>
- Del Mastro, L., De Placido, S., Bruzzi, P., De Laurentiis, M., Boni, C., Cavazzini, G., . . . Cignetti, F. (2015). 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*, 385(9980), 1863–1872. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62048-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62048-1)
- Denduluri, N., Chavez-MacGregor, M., Telli, M. L., Eisen, A., Graff, S. L., Hassett, M. J., . . . Giordano, S. H. (2018). Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology*, 36(23), 2433–2443. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8604>
- Dieci, M. V., Griguolo, G., Bottosso, M., Tsvetkova, V., Giorgi, C. A., Vernaci, G., . . . Guarneri, V. (2021). Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. *NPI breast cancer*, 7(1), 101. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00308-7>
- Dowsett, M., Forbes, J. F., Bradley, R., Ingle, J., Aihara, T., Bliss, J., . . . Gray, R. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*, 386(10001), 1341–1352. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61074-1)
- Dowsett, M., Sestak, I., Lopez-Knowles, E., Sidhu, K., Dunbier, A. K., Cowens, J. W., . . . Cuzick, J. (2013). Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *Journal of clinical oncology*, 31(22), 2783–2790. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.1558>
- Dowsett, M., Sestak, I., Regan, M. M., Dodson, A., Viale, G., Thurlimann, B., . . . Cuzick, J. (2018). Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. *Journal of clinical oncology*, 36(19), 1941–1948. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.4258>

- Earl, H. M., Hiller, L., Vallier, A. L., Loi, S., McAdam, K., Hughes-Davies, L., . . . Dunn, J. A. (2019). 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 393(10191), 2599–2612. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30650-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30650-6)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472), 1687–1717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2019). 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*, 393(10179), 1440–1452. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)33137-4)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2022). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet. Oncology*, 23(3), 382–392. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00758-0)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2025). Extending the duration of endocrine treatment for early breast cancer: patient-level meta-analysis of 12 randomised trials of aromatase inhibitors in 22 031 postmenopausal women already treated with at least 5 years of endocrine therapy. *Lancet*, 406(10503), 603–614. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01013-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01013-x)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). (2021). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *The Lancet. Oncology*, 22(8), 1139–1150. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00288-6)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2023). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*, 401(10384), 1277–1292. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00285-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00285-4)
- Eidtmann, H., de Boer, R., Bundred, N., Llombart-Cussac, A., Davidson, N., Neven, P., . . . Coleman, R. (2010). Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Annals of oncology*, 21(11), 2188–2194. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq217>
- Eisen, A., Somerfield, M. R., Accordino, M. K., Blanchette, P. S., Clemons, M. J., Dhesy-Thind, S., . . . Van Poznak, C. H. (2022). Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 40(7), 787–800. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02647>
- Ejlertsen, B., Tuxen, M. K., Jakobsen, E. H., Jensen, M. B., Knoop, A. S., Højris, I., . . . Mouridsen, H. T. (2017). Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *Journal of clinical oncology*, 35(23), 2639–2646. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.3494>
- Fasching, P. A., Schmatloch, S., Hauke, J., Rey, J., Jackisch, C., Klare, P., . . . Loibl, S. (2023). Abstract GS5-02: Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency – long-term survival of the GeparOLA study. *Cancer Research*, 83(5 Suppl), GS5–02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs5-02>
- Fasching, P. A., Stroyakovskiy, D., Yardley, D., Huang, C. S., Crown, J. P., Bardia, A., . . . Hurvitz, S. A. (2024). LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Annals of Oncology*, 35(Suppl 2), S1207. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2251>
- Ferguson, T., Wilcken, N., Vagg, R., Ghera, D., & Nowak, A. K. (2007). Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD004421. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004421.pub2>

- Filipits, M., Nielsen, T. O., Rudas, M., Greil, R., Stoger, H., Jakesz, R., . . . Gnant, M. (2014). The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clinical cancer research*, 20(5), 1298–1305. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1845>
- Forbes, J. F., Cuzick, J., Buzdar, A., Howell, A., Tobias, J. S., & Baum, M. (2008). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *The Lancet. Oncology*, 9(1), 45–53.
- Francis, P., Crown, J., Di, L. A., Buyse, M., Balil, A., Andersson, M., . . . Piccart-Gebhart, M. (2008). Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(2), 121–133. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm287>
- Francis, P. A., Fleming, G. F., Láng, I., Ciruelos, E. M., Bonnefoi, H. R., Bellet, M., . . . Regan, M. M. (2023). Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *Journal of clinical oncology*, 41(7), 1370–1375. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01065>
- Francis, P. A., Pagani, O., Fleming, G. F., Walley, B. A., Colleoni, M., Lang, I., . . . Regan, M. M. (2018). Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(2), 122–137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>
- Francis, P. A., Regan, M. M., Fleming, G. F., Lang, I., Ciruelos, E., Bellet, M., . . . Gelber, R. D. (2015). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 436–446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412379>
- Friedl, T. W. P., Fehm, T., Müller, V., Lichtenegger, W., Blohmer, J., Lorenz, R., . . . Rack, B. (2021). Prognosis of Patients With Early Breast Cancer Receiving 5 Years vs 2 Years of Adjuvant Bisphosphonate Treatment: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 7(8), 1149–1157. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1854>
- Gao, H.-F., Li, W., Wu, Z., Dong, J., Cao, Y., Zhao, Y., . . . Wang, K. (2025). De-escalated neoadjuvant taxane plus trastuzumab and pertuzumab with or without carboplatin in HER2-positive early breast cancer (neoCARHP): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 43(17 suppl), LBA500. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA500
- Geyer, C. E., Jr., Garber, J. E., Gelber, R. D., Yothers, G., Taboada, M., Ross, L., . . . Tutt, A. N. J. (2022a). Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of oncology*, 33(12), 1250–1268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
- Geyer, C. E., Sikov, W. M., Huober, J., Rugo, H. S., Wolmark, N., O'Shaughnessy, J., . . . Loibl, S. (2022b). Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Annals of oncology*, 33(4), 384–394. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.009>
- Gianni, L., Mansutti, M., Anton, A., Calvo, L., Bisagni, G., Bermejo, B., . . . Tusquets, I. (2018). Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA oncology*, 4(3), 302–308. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4612>
- Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Tseng, L. M., Liu, M. C., Lluch, A., . . . Valagussa, P. (2016). 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. *The Lancet. Oncology*, 17(6), 791–800. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00163-7)

- Gluz, O., Nitz, U. A., Christgen, M., Kates, R. E., Shak, S., Clemens, M., . . . Harbeck, N. (2016). 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. *Journal of clinical oncology*, 34(20), 2341–2349. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.5383>
- Gnant, M., Dueck, A. C., Frantal, S., Martin, M., Burstein, H. J., Greil, R., . . . Mayer, E. L. (2022a). Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *Journal of clinical oncology*, 40(3), 282–293. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02554>
- Gnant, M., Fitzal, F., Rinnerthaler, G., Steger, G. G., Greil-Ressler, S., Balic, M., . . . Greil, R. (2021). Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(5), 395–405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104162>
- Gnant, M., Frantal, S., Pfeiler, G., Steger, G. G., Egle, D., Greil, R., . . . Singer, C. F. (2022b). Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer: Fracture reduction and survival results from 3,425 patients in the randomised, double-blind, placebo-controlled ABCSG-18 trial. *Journal of clinical oncology*, 40(16_suppl), 507. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.507
- Gnant, M., Mlineritsch, B., Luschin-Ebengreuth, G., Stoeger, H., Dubsy, P., Jakesz, R., . . . Greil, R. (2011a). 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. (Abstract [S1-2] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. december 2011). San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center. Hentet fra http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S1-2
- Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W., Luschin-Ebengreuth, G., Postlberger, S., Menzel, C., . . . Marth, C. (2009). Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 360(7), 679–691. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806285>
- Gnant, M., Mlineritsch, B., Stoeger, H., Luschin-Ebengreuth, G., Heck, D., Menzel, C., . . . Greil, R. (2011b). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 12(7), 631–641. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70122-X)
- Gnant, M., Sestak, I., Filipits, M., Dowsett, M., Balic, M., Lopez-Knowles, E., . . . Cuzick, J. (2015). Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Annals of oncology*, 26(8), 1685–1691. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv215>
- Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M., Suter, T. M., . . . Baselga, J. (2013a). 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 382(9897), 1021–1028. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61094-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61094-6)
- Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Annals of oncology*, 20(8), 1319–1329. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>
- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2013b). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, 24(9), 2206–2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>

- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2011). 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. *Annals of oncology*, 22(8), 1736–1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2007). Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of oncology*, 18(7), 1133–1144. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm271>
- Goss, P. E., Ingle, J. N., Martino, S., Robert, N. J., Muss, H. B., Livingston, R. B., . . . Tu, D. (2013). Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Annals of oncology*, 24(2), 355–361. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds330>
- Goss, P. E., Ingle, J. N., Pritchard, K. I., Robert, N. J., Muss, H., Gralow, J., . . . Parulekar, W. R. (2016). Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *New England Journal of Medicine*, 375(3), 209–219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>
- Gray, R., Rea, D., Handley, K., Bowden, S. J., Perry, P., Earl, H. M., . . . al., e. (2013). aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 31(suppl - abstr 5). https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5
- Greenlee, H., Iribarren, C., Rana, J. S., Cheng, R., Nguyen-Huynh, M., Rillamas-Sun, E., . . . Kwan, M. L. (2022). Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *Journal of clinical oncology*, 40(15), 1647–1658. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01736>
- Gregory, W., Marshall, H., Bell, R., Cameron, D. A., & Coleman, R. E. (2012). Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 30(15 Supplement), 513.
- Grogan, M., Tabar, L., Chua, B., Chen, H. H., & Boyages, J. (2001). Estimating the benefits of adjuvant systemic therapy for women with early breast cancer. *The British journal of surgery*, 88(11), 1513–1518. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01902.x>
- Gupta, S., Nair, N. S., Hawaldar, R., Vanmali, V., Parmar, V., Gulia, S., . . . Badwe, R. (2023). Abstract GS5-01: Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. *Cancer Research*, 83(5 Suppl), GS5–01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs5-01>
- Hanrahan, E. O., Valero, V., Gonzalez-Angulo, A. M., & Hortobagyi, G. N. (2006). 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. *Journal of clinical oncology*, 24(13), 2113–2122.
- Harbeck, N., Nitz, U. A., Christgen, M., Kümmel, S., Braun, M., Schumacher, C., . . . Gluz, O. (2023). De-Escalated Neoadjuvant Trastuzumab-Emtansine With or Without Endocrine Therapy Versus Trastuzumab With Endocrine Therapy in HR+/HER2+ Early Breast Cancer: 5-Year Survival in the WSG-ADAPT-TP Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(22), 3796–3804. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01816>
- Harbeck, N., Rastogi, P., Martin, M., Tolaney, S. M., Shao, Z. M., Fasching, P. A., . . . O'Shaughnessy, J. (2021). Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of oncology*, 32(12), 1571–1581. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015>
- Harris, L. N., Ismaila, N., McShane, L. M., Andre, F., Collyar, D. E., Gonzalez-Angulo, A. M., . . . Hayes, D. F. (2016). 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. *Journal of clinical oncology*, 34(10), 1134–1150. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.2289>

- Hayes, D. F., & Rae, J. M. (2020). Pharmacogenomics and Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 38(6), 525–528. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03119>
- Hayes, D. F., Thor, A. D., Dressler, L. G., Weaver, D., Edgerton, S., Cowan, D., . . . Berry, D. A. (2007). HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 357(15), 1496–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071167>
- He, W., Grassmann, F., Eriksson, M., Eliasson, E., Margolin, S., Thoren, L., . . . Czene, K. (2020). CYP2D6 Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 38(6), 548–557. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01535>
- Hugh, J., Hanson, J., Cheang, M. C., Nielsen, T. O., Perou, C. M., Dumontet, C., . . . Vogel, C. (2009). Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of clinical oncology*, 27(8), 1168–1176.
- Iwase, T., Saji, S., Iijima, K., Higaki, K., Ohtani, S., Sato, Y., . . . Mukai, H. (2023). Postoperative Adjuvant Anastrozole for 10 or 5 Years in Patients With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: AERAS, a Randomized Multicenter Open-Label Phase III Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(18), 3329–3338. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00577>
- Jakesz, R., Jonat, W., Gnant, M., Mittlboeck, M., Greil, R., Tausch, C., . . . Wolfgang, J. (2005). 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*, 366(9484), 455–462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67059-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67059-6)
- Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., Alanko, T., Kokko, R., Asola, R., . . . Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2009). Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *Journal of clinical oncology*, 27(34), 5685–5692. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.4577>
- Joensuu, H., Fraser, J., Wildiers, H., Huovinen, R., Auvinen, P., Utriainen, M., . . . Lindman, H. (2018). 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 oncology*, 4(9), 1199–1206. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1380>
- Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Bono, P., Alanko, T., Kataja, V., Asola, R., . . . Isola, J. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 354(8), 809–820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053028>
- Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Huovinen, R., Jukkola-Vuorinen, A., Tanner, M., Kokko, R., . . . Lindman, H. (2012). Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. *Journal of clinical oncology*, 30(1), 11–18. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.4639>
- Johansen, K., Lønning, P. E., Naume, B., Norderhaug, I., Norum, J., Olsen, J. A., & Wist, E. (2006). *Ny medikamentell behandling av brystkreft - adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft* (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 02-2006). Oslo: Kunnskapssenteret. Hentet fra <https://www.fhi.no/publ/eldre/ny-medikamentell-behandling-av-brystkreft.--adjuvant-behandling-med-trastuz/>
- Johnston, S., Martin, M., O'Shaughnessy, J., Hegg, R., Tolaney, S. M., Guarneri, V., . . . Harbeck, N. (2026). Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of oncology*, 37(2), 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.10.005>
- Johnston, S. R. D., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z. M., . . . Rastogi, P. (2020). Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of clinical oncology*, 38(34), 3987–3998. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02514>

- Johnston, S. R. D., Toi, M., O'Shaughnessy, J., Rastogi, P., Campone, M., Neven, P., . . . Martin, M. (2023). Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 24(1), 77–90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00694-5)
- Jones, S. E., Savin, M. A., Holmes, F. A., O'Shaughnessy, J. A., Blum, J. L., Vukelja, S., . . . Asmar, L. (2006). Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 24(34), 5381–5387. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.5391>
- Kalinsky, K., Barlow, W. E., Gralow, J. R., Meric-Bernstam, F., Albain, K. S., Hayes, D. F., . . . Hortobagyi, G. N. (2021). 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2336–2347. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>
- Klintman, M., Strand, C., Ahlin, C., Beglerbegovic, S., Fjällskog, M. L., Grabau, D., . . . Ferno, M. (2013). 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*, 8(12), e81902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081902>
- Kollias, J., Murphy, C. A., Elston, C. W., Ellis, I. O., Robertson, J. F., & Blamey, R. W. (1999). The prognosis of small primary breast cancers. *European journal of cancer*, 35(6), 908–912. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00056-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00056-8)
- Korde, L. A., Somerfield, M. R., Hershman, D. L., & Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer Guideline Expert Panel. (2022). Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology*, 40(15), 1696–1698. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00503>
- Krop, I., Ismaila, N., Andre, F., Bast, R. C., Barlow, W., Collyar, D. E., . . . Stearns, V. (2017). Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology*, 35(24), 2838–2847. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.0472>
- Lazzeroni, M., Puntoni, M., Guerrieri-Gonzaga, A., Serrano, D., Boni, L., Buttiron Webber, T., . . . DeCensi, A. (2023). Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Recurrence in Breast Noninvasive Neoplasia: A 10-Year Follow-Up of TAM-01 Study. *Journal of clinical oncology*, 41(17), 3116–3121. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02900>
- Lende, T. H., Janssen, E. A., Gudlaugsson, E., Voorhorst, F., Smaaland, R., van Diest, P., . . . Baak, J. P. (2011). In patients younger than age 55 years with lymph node-negative breast cancer, proliferation by mitotic activity index is prognostically superior to adjuvant! *Journal of clinical oncology*, 29(7), 852–858. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.0407>
- Leon-Ferre, R. A., Jonas, S. F., Salgado, R., Loi, S., de Jong, V., Carter, J. M., . . . Michiels, S. (2024). Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA*, 331(13), 1135–1144. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3056>
- Li, J., Yu, K., Pang, D., Wang, C., Jiang, J., Yang, S., . . . Shao, Z. (2020). Adjuvant Capecitabine With Docetaxel and Cyclophosphamide Plus Epirubicin for Triple-Negative Breast Cancer (CBCSG010): An Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase III Trial. *Journal of clinical oncology*, 38(16), 1774–1784. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02474>
- Liu, X., Binicy, B., Acs, B., Eriksson Bergman, L., Loibl, S., Gnant, M., . . . Matikas, A. (2025). Prevalence and prognosis of patients with breast cancer eligible for adjuvant abemaciclib or ribociclib: a nationwide population-based study. *The Lancet regional health. Europe*, 59, 101471. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101471>

- Lluch, A., Barrios, C. H., Torrecillas, L., Ruiz-Borrego, M., Bines, J., Segalla, J., . . . Martín, M. (2020). 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). *Journal of clinical oncology*, 38(3), 203–213. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00904>
- Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C. H., Bergh, J., Burstein, H. J., . . . Harbeck, N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 35(2), 159–182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
- Loibl, S., Jassem, J., Sonnenblick, A., Parlier, D., Winer, E., Bergh, J., . . . Piccart, M. (2022a). VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Annals of oncology*, 33(9), 986–987. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.009>
- Loibl, S., Marmé, F., Martin, M., Untch, M., Bonnefoi, H., Kim, S. B., . . . von Minckwitz, G. (2021). Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *Journal of clinical oncology*, 39(14), 1518–1530. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03639>
- Loibl, S., O'Shaughnessy, J., Untch, M., Sikov, W. M., Rugo, H. S., McKee, M. D., . . . Geyer, C. E., Jr. (2018). Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 19(4), 497–509. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30111-6)
- Loibl, S., Schneeweiss, A., Huober, J., Braun, M., Rey, J., Blohmer, J. U., . . . Untch, M. (2022b). Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Annals of oncology*, 33(11), 1149–1158. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1940>
- Lund, M., Corn, G., Jensen, M. B., Petersen, T., Dalhoff, K., Ejlersen, B., . . . Melbye, M. (2024). Ischaemic cardiotoxicity of aromatase inhibitors in postmenopausal patients with early breast cancer in Denmark: a cohort study of real-world data. *The Lancet. Oncology*, 25(11), 1496–1506. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00491-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00491-1)
- Lænkholm, A. V., Jensen, M. B., Eriksen, J. O., Rasmussen, B. B., Knoop, A. S., Buckingham, W., . . . Ejlersen, B. (2018). PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 36(8), 735–740. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.6586>
- Mamounas, E. P., Bandos, H., Lembersky, B. C., Jeong, J. H., Geyer, C. E., Jr., Rastogi, P., . . . Wolmark, N. (2019). Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(1), 88–99. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30621-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30621-1)
- Mamounas, E. P., Bandos, H., Lembersky, B. C., Jeong, J. H., Geyer, C. E., Rastogi, P., . . . Wolmark, N. (2020). 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 Research*, 80(4 Suppl), GS4–01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-GS4-01>
- Martin, M., Holmes, F. A., Ejlersen, B., Delaloge, S., Moy, B., Iwata, H., . . . Chan, A. (2017). Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(12), 1688–1700. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30717-9)
- Martin, M., Pienkowski, T., Mackey, J., Pawlicki, M., Guastalla, J. P., Weaver, C., . . . Vogel, C. (2005). Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 352(22), 2302–2313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043681>

- Martín, M., Ruiz Simón, A., Ruiz Borrego, M., Ribelles, N., Rodríguez-Lescure, Á., Muñoz-Mateu, M., . . . Lluch, A. (2015). 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. *Journal of clinical oncology*, 33(32), 3788–3795. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.9510>
- Masuda, N., Lee, S. J., Ohtani, S., Im, Y. H., Lee, E. S., Yokota, I., . . . Toi, M. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 376(22), 2147–2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>
- Mayer, I. A., Zhao, F., Arteaga, C. L., Symmans, W. F., Park, B. H., Burnette, B. L., . . . Miller, K. D. (2021). Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *Journal of clinical oncology*, 39(23), 2539–2551. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00976>
- Michel, L. L., Schwarz, D., Romar, P., Feisst, M., Hamberger, D., Priester, A., . . . Schneeweiss, A. (2025). Efficacy of Hand Cooling and Compression in Preventing Taxane-Induced Neuropathy: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 11(4), 408–415. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.0001>
- Mittendorf, E. A., Jeruss, J. S., Tucker, S. L., Kolli, A., Newman, L. A., Gonzalez-Angulo, A. M., . . . Hunt, K. K. (2011). Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 29(15), 1956–1962. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.8469>
- Mittendorf, E. A., Zhang, H., Barrios, C. H., Saji, S., Jung, K. H., Hegg, R., . . . Harbeck, N. (2020). Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 396(10257), 1090–1100. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31953-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31953-x)
- Mouridsen, H., Giobbie-Hurder, A., Goldhirsch, A., Thurlimann, B., Paridaens, R., Smith, I., . . . Coates, A. S. (2009). Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(8), 766–776. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810818>
- Muss, H. B., Biganzoli, L., Sargent, D. J., & Aapro, M. (2007). Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *Journal of clinical oncology*, 25(14), 1870–1875. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.3457>
- Muss, H. B., Tu, D., Ingle, J. N., Martino, S., Robert, N. J., Pater, J. L., . . . Goss, P. E. (2008). 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. *Journal of clinical oncology*, 26(12), 1956–1964. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6334>
- Möbus, V., Diel, I. J., Elling, D., Harbeck, N., Jackisch, C., Thomssen, C., . . . al., e. (2011). *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*. (Abstract [S2-4] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011). San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center. Hentet fra http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S2-4
- Natori, A., Ethier, J. L., Amir, E., & Cescon, D. W. (2017). Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European journal of cancer*, 77, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.024>
- NCCN. (2025). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 5.2025*. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network.
- Nielsen, T. O., Leung, S. C. Y., Rimm, D. L., Dodson, A., Acs, B., Badve, S., . . . Hayes, D. F. (2021). Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 808–819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>

- Nielsen, T. O., Parker, J. S., Leung, S., Voduc, D., Ebbert, M., Vickery, T., . . . Ellis, M. J. (2010). A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clinical cancer research*, 16(21), 5222–5232. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-1282>
- Nitz, U., Gluz, O., Clemens, M., Malter, W., Reimer, T., Nuding, B., . . . Harbeck, N. (2019). West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 37(10), 799–808. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00028>
- Norsk bryst cancer gruppe. (2022). *Algoritme for kontroll av LVEF under anti-HER2 behandling og kontinuering/diskontinuering av behandlingen*. Oslo: NBCG. Hentet fra <https://nbcg.no/behandlingsskjemaer/medikamentell-behandling/>
- Ohnstad, H. O., Blix, E. S., Akslen, L. A., Gilje, B., Raj, S. X., Skjerven, H., . . . Naume, B. (2024). Impact of Prosigna test on adjuvant treatment decision in lymph node-negative early breast cancer-a prospective national multicentre study (EMIT-1). *ESMO open*, 9(6), 103475. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103475>
- Ohnstad, H. O., Borgen, E., Falk, R. S., Lien, T. G., Aaserud, M., Sveli, M. A. T., . . . Naume, B. (2017). Prognostic value of PAM50 and risk of recurrence score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up. *Breast cancer research*, 19(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0911-9>
- Pagani, O., Francis, P. A., Fleming, G. F., Walley, B. A., Viale, G., Colleoni, M., . . . Regan, M. M. (2020). Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology*, 38(12), 1293–1303. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01967>
- Pagani, O., Regan, M. M., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Lang, I., . . . Francis, P. A. (2014). Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 371(2), 107–118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037>
- Pagani, O., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Láng, I., Gomez, H. L., . . . Francis, P. A. (2023). Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *Journal of clinical oncology*, 41(7), 1376–1382. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01064>
- Paik, S., Tang, G., Shak, S., Kim, C., Baker, J., Kim, W., . . . Wolmark, N. (2006). Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 24(23), 3726–3734. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.7985>
- Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., . . . Hayes, D. F. (2017). 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1836–1846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
- Paterson, A. H. G., Anderson, S. J., Lembersky, B. C., Fehrenbacher, L., Falkson, C. I., King, K. M., . . . al., e. (2011). *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*. (Abstract [S2-3] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011). San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center. Hentet fra http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S2-3
- Pathak, N., Sharma, A., Elavarasi, A., Sankar, J., Deo, S. V. S., Sharma, D. N., . . . Batra, A. (2022). Moment of truth-adding carboplatin to neoadjuvant/adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer improves overall survival: An individual participant data and trial-level Meta-analysis. *Breast*, 64, 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.04.006>

- Penault-Llorca, F., Andre, F., Sagan, C., Lacroix-Triki, M., Denoux, Y., Verrielle, V., . . . Roche, H. (2009). Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 27(17), 2809–2815. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2808>
- Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G., Geyer, C. E., Jr., . . . Wolmark, N. (2014). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology*, 32(33), 3744–3752. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.5730>
- Perez, E. A., Suman, V. J., Davidson, N. E., Gralow, J. R., Kaufman, P. A., Visscher, D. W., . . . Jenkins, R. B. (2011). Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 29(34), 4491–4497. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.7045>
- Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Pan, H. C., Clarke, M., . . . Pritchard, K. (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379(9814), 432–444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
- Petruolo, O. A., Pilewskie, M., Patil, S., Barrio, A. V., Stempel, M., Wen, H. Y., & Morrow, M. (2017). Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of surgical oncology*, 24(9), 2556–2562. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5898-z>
- Piccart, M., Procter, M., Fumagalli, D., Azambuja, E. d., Clark, E., Ewer, M. S., . . . Investigators. (2021a). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *Journal of clinical oncology*, 39(13), 1448–1457. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01204>
- Piccart, M., van 't Veer, L. J., Poncet, C., Lopes Cardozo, J. M. N., Delaloge, S., Pierga, J. Y., . . . Rutgers, E. J. T. (2021b). 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *The Lancet. Oncology*, 22(4), 476–488. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00007-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00007-3)
- Piccart, M. J., de Valeriola, D., Dal Lago, L., de Azambuja, E., Demonty, G., Lebrun, F., . . . Cufer, T. (2005). Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond. *Breast*, 14(6), 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.08.004>
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., . . . Gelber, R. D. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1659–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
- Pivot, X., Romieu, G., Debled, M., Pierga, J. Y., Kerbrat, P., Bachelot, T., . . . Kramar, A. (2013). 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 14(8), 741–748. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70225-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70225-0)
- Poggio, F., Bruzzone, M., Ceppi, M., Ponde, N. F., La Valle, G., Del Mastro, L., . . . Lambertini, M. (2018). Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology*, 29(7), 1497–1508. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127>
- Quiet, C. A., Ferguson, D. J., Weichselbaum, R. R., & Hellman, S. (1995). Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology*, 13(5), 1144–1151. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1144>
- Rastogi, P., Anderson, S. J., Bear, H. D., Geyer, C. E., Kahlenberg, M. S., Robidoux, A., . . . Wolmark, N. (2008). Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of clinical oncology*, 26(5), 778–785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>

- Rastogi, P., O'Shaughnessy, J., Martin, M., Boyle, F., Cortes, J., Rugo, H. S., . . . Johnston, S. (2024). Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *Journal of clinical oncology*, 42(9), 987–993. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01994>
- Reed, W., Hannisdal, E., Boehler, P. J., Gundersen, S., Host, H., & Marthin, J. (2000). 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*, 88(4), 804–813. [https://doi.org/10.1002/\(Sici\)1097-0142\(20000215\)88:4<804::Aid-Cncr11>3.0.Co;2-Y](https://doi.org/10.1002/(Sici)1097-0142(20000215)88:4<804::Aid-Cncr11>3.0.Co;2-Y)
- Regan, M. M., Neven, P., Giobbie-Hurder, A., Goldhirsch, A., Ejlertsen, B., Mauriac, L., . . . Thurlimann, B. (2011). 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. *The Lancet. Oncology*, 12(12), 1101–1108. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70270-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70270-4)
- Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E., Jr., Davidson, N. E., . . . Wolmark, N. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1673–1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>
- Rosen, P. P., Groshen, S., Saigo, P. E., Kinne, D. W., & Hellman, S. (1989a). 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. *Journal of clinical oncology*, 7(9), 1239–1251. <https://doi.org/10.1200/jco.1989.7.9.1239>
- Rosen, P. R., Groshen, S., Saigo, P. E., Kinne, D. W., & Hellman, S. (1989b). A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 7(3), 355–366. <https://doi.org/10.1200/jco.1989.7.3.355>
- Rugo, H. S., O'Shaughnessy, J., Boyle, F., Toi, M., Broom, R., Blancas, I., . . . Tolane, S. M. (2022). Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Annals of oncology*, 33(6), 616–627. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.006>
- Ruhstaller, T., Giobbie-Hurder, A., Colleoni, M., Jensen, M. B., Ejlertsen, B., de Azambuja, E., . . . Regan, M. M. (2019). Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *Journal of clinical oncology*, 37(2), 105–114. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00440>
- Samuel, J. A., Wilson, J. W., Bandos, H., Ellede, R. M., Robidoux, A., Fehrenbacher, L., . . . Brufsky, A. M. (2014). 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. Hentet fra <https://www.sabcs.org/Portals/SABCS/Documents/2014SABCSCall4Abstracts.pdf>
- Sawaki, M., Taira, N., Uemura, Y., Saito, T., Baba, S., Kobayashi, K., . . . Mukai, H. (2020). Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *Journal of clinical oncology*, 38(32), 3743–3752. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00184>
- Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., McArthur, H., Pusztai, L., Kümmel, S., . . . O'Shaughnessy, J. (2024). Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 391(21), 1981–1991. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932>
- Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., . . . O'Shaughnessy, J. (2022). Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 556–567. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>

- Sestak, I., Dowsett, M., Zabaglo, L., Lopez-Knowles, E., Ferree, S., Cowens, J. W., & Cuzick, J. (2013). Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(19), 1504–1511. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt244>
- Sikov, W. M., Berry, D. A., Perou, C. M., Singh, B., Cirrincione, C. T., Tolaney, S. M., . . . Winer, E. P. (2015). Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of clinical oncology*, 33(1), 13–21. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.0572>
- Silver, D. P., Richardson, A. L., Eklund, A. C., Wang, Z. C., Szallasi, Z., Li, Q., . . . Garber, J. E. (2010). Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 28(7), 1145–1153. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.4725>
- Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Giermek, J., Martin, M., Jasiowka, M., . . . Investigators, O. B. o. t. B.-. (2016). Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Research*, 76(4_Suppl), S5–04. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs15-s5-04>
- Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., . . . Crown, J. (2011). Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1273–1283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>
- Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z., McAndrew, N., Kukiela-Budny, B., Stroyakovskiy, D., . . . Hortobagyi, G. (2024). Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(12), 1080–1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305488>
- Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235(4785), 177–182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
- Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., . . . Ullrich, A. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244(4905), 707–712. <https://doi.org/10.1126/science.2470152>
- Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., . . . Sledge, G. W., Jr. (2018). Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(2), 111–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
- Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., . . . Sledge, G. W. (2015). Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2005–2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510764>
- Sparano, J. A., Gray, R. J., Ravdin, P. M., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., . . . Sledge, G. W., Jr. (2019). Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(25), 2395–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904819>
- Sparano, J. A., Wang, M., Martino, S., Jones, V., Perez, E. A., Saphner, T., . . . Davidson, N. E. (2008). Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(16), 1663–1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707056>
- Spring, L. M., Gupta, A., Reynolds, K. L., Gadd, M. A., Ellisen, L. W., Isakoff, S. J., . . . Bardia, A. (2016). Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 2(11), 1477–1486. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>
- Steenbruggen, T. G., van Werkhoven, E., van Ramshorst, M. S., Dezentjé, V. O., Kok, M., Linn, S. C., . . . Sonke, G. S. (2020). Adjuvant chemotherapy in small node-negative triple-negative breast cancer. *European journal of cancer*, 135, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.033>

- Swain, S. M., Jeong, J. H., Geyer, C. E., Jr., Costantino, J. P., Pajon, E. R., Fehrenbacher, L., . . . Wolmark, N. (2010). Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(22), 2053–2065. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909638>
- Tamura, K., Imamura, C. K., Takano, T., Saji, S., Yamanaka, T., Yonemori, K., . . . Tanigawara, Y. (2020). CYP2D6 Genotype-Guided Tamoxifen Dosing in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer (TARGET-1): A Randomized, Open-Label, Phase II Study. *Journal of clinical oncology*, 38(6), 558–566. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01412>
- Tarantino, P., Leone, J., Vallejo, C. T., Freedman, R. A., Waks, A. G., Martínez-Sáez, O., . . . Leone, J. P. (2024). Prognosis and treatment outcomes for patients with stage IA triple-negative breast cancer. *NPI breast cancer*, 10(1), 26. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00634-6>
- Thor, A. D., Berry, D. A., Budman, D. R., Muss, H. B., Kute, T., Henderson, I. C., . . . Liu, E. T. (1998). erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(18), 1346–1360. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1346>
- Tjan-Heijnen, V. C. G., van Hellemond, I. E. G., Peer, P. G. M., Swinkels, A. C. P., Smorenburg, C. H., van der Sangen, M. J. C., . . . Seynaeve, C. M. (2017). Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(11), 1502–1511. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30600-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30600-9)
- Tolaney, S. M., Barry, W. T., Dang, C. T., Yardley, D. A., Moy, B., Marcom, P. K., . . . Winer, E. P. (2015). Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(2), 134–141. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281>
- Tolaney, S. M., Guo, H., Pernas, S., Barry, W. T., Dillon, D. A., Ritterhouse, L., . . . Winer, E. P. (2019). Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 37(22), 1868–1875. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00066>
- Tolaney, S. M., Tarantino, P., Graham, N., Tayob, N., Parè, L., Villacampa, G., . . . Winer, E. P. (2023). Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *The Lancet. Oncology*, 24(3), 273–285. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00051-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00051-7)
- Tolaney, S. M., Tayob, N., Dang, C., Yardley, D. A., Isakoff, S. J., Valero, V., . . . Krop, I. (2021). Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical oncology*, 39(21), 2375–2385. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03398>
- Trudeau, M., Charbonneau, F., Gelmon, K., Laing, K., Latreille, J., Mackey, J., . . . Verma, S. (2005). Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 6(11), 886–898. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70424-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70424-1)
- Tutt, A. N. J., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., . . . Geyer, C. E., Jr. (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>
- Untch, M., Jackisch, C., Schneeweiss, A., Schmatloch, S., Aktas, B., Denkert, C., . . . Loibl, S. (2019). NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *Journal of clinical oncology*, 37(25), 2226–2234. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01842>
- Valenza, C., Zheng, Y., Milano, M., Giordano, E., Guidi, L., Giachetti, P. P. M. B., . . . Partridge, A. H. (2025). Extended endocrine therapy after 5 years of adjuvant LHRH-agonist in premenopausal patients with node-positive hormone receptor (HR)-positive early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 43(16 suppl), 537. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.537
- van der Voort, A., van Ramshorst, M. S., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Vulink, A. J., . . . Sonke, G. S. (2021). Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA oncology*, 7(7), 978–984. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1371>

- van Hellemond, I. E. G., Vriens, I. J. H., Peer, P. G. M., Swinkels, A. C. P., Smorenburg, C. H., Seynaeve, C. M., . . . Tjan-Heijnen, V. C. G. (2017). Ovarian Function Recovery During Anastrozole in Breast Cancer Patients With Chemotherapy-Induced Ovarian Function Failure. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(12). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx074>
- van Mackelenbergh, M., Seither, F., Möbus, V., Shaughnessy, J., Martin, M., Joensuu, H., . . . Loibl, S. (2020). 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 Research*, 80(4 Suppl), GS1-07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-GS1-07>
- Varshavsky-Yanovsky, A. N., & Goldstein, L. J. (2020). Role of Capecitabine in Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 38(3), 179–182. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02946>
- Venturini, M., Del Mastro, L., Aitini, E., Baldini, E., Caroti, C., Contu, A., . . . Bruzzi, P. (2005). Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(23), 1724–1733. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji398>
- Vidal, L., Ben-Aharon, I., Shulamith, R., Yerushalmi, R., Sulkes, A., & Stemmer, S. M. (2012). Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy: Effect on survival--A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 30(15 Supplement), 548.
- von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P., Untch, M., . . . Geyer, C. E., Jr. (2019). Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(7), 617–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>
- von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., . . . Baselga, J. (2017). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 122–131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
- von Minckwitz, G., Schneeweiss, A., Loibl, S., Salat, C., Denkert, C., Rezai, M., . . . Untch, M. (2014). Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 15(7), 747–756. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70160-3)
- Wirapati, P., Sotiriou, C., Kunkel, S., Farmer, P., Pradervand, S., Haibe-Kains, B., . . . Delorenzi, M. (2008). Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast cancer research*, 10(4), R65. <https://doi.org/10.1186/bcr2124>
- Yu, K. D., Liu, X. Y., Chen, L., Mo, M., Wu, J., Liu, G. Y., . . . Shao, Z. M. (2021). Anthracycline-free or short-term regimen as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: A phase III randomized non-inferiority trial. *The Lancet regional health. Western Pacific*, 11, 100158. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100158>
- Yu, K. D., Ye, F. G., He, M., Fan, L., Ma, D., Mo, M., . . . Shao, Z. M. (2020). Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(9), 1390–1396. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2965>

Fertilitetsbevarende tilbud ved brystkreft

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.

Risiko for nedsatt fertilitet ved brystkreft

Fertiliteten hos de fleste kvinner som har vært behandlet for brystkreft er redusert (Stensheim et al., 2011). Årsaken er sammensatt, men kreftbehandling er en viktig faktor. Cyklofosamid, 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. Vi har begrenset informasjon av nyere behandlingsregimer (Wu et al., 2022; Zhou et al., 2024).

Tabellen viser forekomst av kjemoterapi-assosiert amenoré ved vanlige behandlingsregimer (Waks et al., 2016). 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 route (intravenous vs oral) and duration, or those specifics are not available.

b All patients treated with CMF for at least 3 months.

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 (Deshpande et al., 2015). Overbehandling kan forekomme, siden erfaringsvis få pasienter benytter nedfrosset biologisk materiale for å gjenetablere fertilitet (Cobo et al., 2018; Moravek et al., 2018).

Informasjonsmateriale for pasienter om fertilitet etter kreftbehandling er tilgjengelig på internett. Informasjon om nedfrysing av ovarialvev er tilgjengelig på nettsidene til [Ungkreft](#)

Rammeverk for tiltak

Tilgang til lagring av egg, embryo eller eggstokkvev reguleres i bioteknologiloven.

Den offentlige virksomheten som utfører lagring av egg skal ta stilling til om det foreligger særskilt medisinsk grunn for lagring. Lagring som ikke er særskilt medisinsk begrunnet omfattes ikke av retten til helsehjelp i pasient- og brukerrettighetsloven kapittel 2 eller den offentlige helsetjenestens ansvar for å sørge for helsetjenester. Det kan kreves full egenbetaling for slik lagring.

Lagring av befruktede egg (embryo) er kun aktuelt når pasienten tilfredsstiller medisinske 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. Nedfroste embryo kan oppbevares til kvinnen er fylt 46 år.

Ubefruktede egg og eggstokkvev kan lagres så lenge hensynet til kvinnen tilsier det, men kvinnen kan ikke være eldre enn fylte 46 år ved innsetting av befruktet egg.

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

Behandlingsalternativer for å forebygge tap av fertilitet

Nedfrysing av ubefruktede egg. Pasienten må gjennomgå gonadotropinstimulering for å kunne høste flere modne oocytter ved transvaginal ultralydveiledet punksjon. Gonadotropinstimulering varer ca 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 gonadotropinstimulering (tamoksifen 40 mg daglig eller letrozol 2,5 mg daglig). Ovulasjonsinduksjon med hCG bør unngås med hensyn til risiko for overstimulering, bruk av GnRH agonist analog foretrekkes (for eksempel injeksjon med Gonapeptyl 100 µg). Hormonstimulering med samtidig antiøstrogen antas å være trygg og gir ikke økt risiko for tilbakefall (Arecco et al., 2022).

Mål med behandlingen er lagring av ca 10–15 oocytter. For å oppnå behandlingsmål, og forutsatt at oppstart med kreftbehandling kan utsettes etter en konkret onkologisk vurdering, kan kvinnen gå gjennom ny hormonstimulering raskt etter egguttak (duo-stim).

Sannsynligheten for fødsel etter assistert befruktning med lagret egg er avhengig av kvinnens alder og antall lagrede egg. Nomogram for estimering av sannsynlighet for fødsel er tilgjengelig [[lenke](#)], men samlet fødselsrate for pasientgruppen er ca 30%.

Lagring av egg ved kreftsykdom tilbys ved offentlige fertilitetsklinikker.

Nedfrysing av embryo. Behandlingen innebærer gonadotropinstimulering som beskrevet ovenfor, uttak av egg, befruktning utenfor kroppen med partners sæd og langtidslagring av befruktede egg. Nedfrysing av ubefruktede egg foretrekkes over nedfrysing av embryo med hensyn til kvinnens reproduktive valg.

Nedfrysing av ovarialvev. Prosedyren innebærer unilateral ooforektomi og langtidslagring av eggstokkvev. Etter gjennomgått kreftbehandling, kan lagret eggstokkvev tines og transplanteres i kvinnens gjenværende eggstokk for å re-etablere fertilitet. Lagring av eggstokkvev er kun aktuelt ved særlig høy risiko (> 50 %) for kjemoterapi-indusert sterilitet, og anbefales ikke ved vanlig brystkreftbehandling.

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 (Del Mastro et al., 2011; Del Mastro et al., 2014; Moore et al., 2015).

Enkelte metaanalyser har rapportert lavere andel pasienter med amenore med tillegg av GnRH (Lambertini et al., 2015). Andre metaanalyser har ikke kunnet påvise de samme signifikante forskjeller med tillegg av GnRH (Elgindy et al., 2015; Vitek et al., 2014). 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 egg. GnRH bør tilbys pasienter i håp om å redusere sannsynligheten for kjemoterapi-indusert 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. Anbefalt regime er goserelin 3.6 mg hver 4. uke. Behandlingen igangsettes av onkologisk avdeling der pasientens kreftsykdom behandles. Oppstart med GnRH agonist må avventes hvis pasienten skal til nedfrysing av egg.

Vurderingskriterier

Alder – viktigste vurderingskriterium, bestemmer risiko for fertilitetstap og mulig gevinst av fertilitetsbevarende behandling. Lagring av egg hos kvinner > 40 år gir redusert nytte.

Ovarialreserve – sammen med alder, er ovarialreserve estimert ved serum AMH (anti-müllersk hormon) eller antall antralfollikler 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.

Sivilstatus – nedfrysing av embryo 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 anses å ha lavere nytte av fertilitetsbevarende tiltak.

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. I POSITIVE studien fant man etter 41 mnd median oppfølging ingen økt risiko for tilbakefall hos de som tok et opphold i den endokrine behandling i inntil 2 år. Ny oppdatering av studien kommer høsten 2025 (Partridge et al., 2023).

BRCA – hos pasienter som er bærere av BRCA-mutasjon kan anbefales å øke antall lagrede egg med hensyn til evt fremtidig preimplantasjonsdiagnostikk.

Henvisningsinformasjon

Henvisning sendes til regionalt fertilitetssenter.

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

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.

Definisjoner

Ovarialreserve – eggstokkens gjenværende anlegg av primordialfollikler.

Kan i begrenset grad estimeres med serum AMH eller antall antralfollikler ved utltralyd.

Aktuell informasjon

Okta, K., Harvey, B. E., Partridge, A. H., Quinn, G. P., Reinecke, J., Taylor, H. S., . . . Loren, A. W. (2018). Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 36(19), 1994-2001.
<https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.1914>

Dolmans, M. M., Lambertini, M., Macklon, K. T., Almeida Santos, T., Ruiz-Casado, A., Borini, A., . . . Germeyer, A. (2019). European REcommendations for female FERtility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 138, 233-240.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.010>

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 behandling (2023) Veileder for gynekologi [[lenke](#)]

Fertilitetsbevarende behandling (2020) Pasientinformasjon ved ungkreft.no [[lenke](#)]

ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson, R. A., Amant, F., Braat, D., D'Angelo, A., Chuva de Sousa Lopes, S. M., . . . Vermeulen, N. (2020). ESHRE guideline: female fertility preservation. *Human reproduction open*, 2020(4), hoaa052.
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>

Brystkreft under graviditet

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

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/bekreftede en eventuell kreftdiagnose. Utredningen må gjennomføres uten at fosteret skades. Utredning følger samme prinsipp som hos ikke-gravide kvinner, se [kapittel 4](#).

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.

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 hjerterefrekvens 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 brystkreftpasienter. 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 forsøres 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 lungeproblemer. 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.

Oppfølging

For å få økt kunnskap og erfaring anbefales det at mor og barn følges over lang tid. Den brystkreftspesifikke oppfølging 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: (Amant et al., 2015a; Amant et al., 2012; Amant et al., 2015b; Amant et al., 2013; Azim et al., 2012a; Loibl et al., 2012; Loibl et al., 2015; NCCN, 2022; Peccatori et al., 2013; Sechopoulos et al., 2008; Theriault et al., 2013; Untch et al., 2015; Van Calsteren et al., 2010).

Brystkreft hos menn

Forekomst

Brystkreft hos menn utgjør mindre enn 1 % av all brystkreft. I 2020 fikk 31 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 (Brinton et al., 2015). Omtrent 10 % av brystkreft hos menn finnes hos BRCA2 mutasjonsbærere. Alle menn med brystkreft skal derfor tilbys gentest.

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.

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.

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 (Cloyd et al., 2013; Zaenger et al., 2016).

Tamoxifen er gullstandard ved systemisk adjuvant endokrin behandling (Eggemann et al., 2013; NCCN, 2022). Varigheten bør være 5 år (Eggemann et al., 2013), 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 leggekramper. 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 (Zagouri et al., 2015). Økningen i testosteron kan begrense nytten av aromatasehemmere. GnRH analoger reduserer nivå av FSH, LH og testosteron. Effekten av aromatasehemmere hos menn kan være lavere enn hos kvinner. Populasjonsbaserte studier har vist redusert overlevelse hos menn behandlet med aromatasehemmere enn tamoxifen. Mangelen på komplett østradiol-suppresjon hos

menn som behandles med aromatasehemmere kan skyldes feedback loops til hypothalamus og hypofysen, og dette kan reduseres med tillegg av en GnRH analog. Hos menn som ikke bør anbefales tamoxifen (f.eks. tidligere trombose), kan en GnRH analog benyttes som adjuvant terapi, med eller uten en aromatasehemmer. I en studie på metastatisk brystkreft hos menn fant man bedre klinisk nytte med kombinasjon av AI med GnRH analoger (ikke statistisk signifikant pga små tall) (Zagouri et al., 2015). 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.

Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling

Etterkontroll - generelt

Oppfølging etter gjennomført primærbehandling for brystkreft og DCIS har mange aspekter, både medisinske, funksjonelle, psykososiale og økonomiske. Pasientenes individuelle behov for støtte vil variere. Alle pasienter trenger noe praktisk veiledning. Tidlig påvising av isolert lokoregionalt residiv er et viktig aspekt ved kontrollene, men nytten av kliniske kontroller er begrenset (Beltran-Bless et al., 2023). Internasjonale guideliner anbefaler likevel hyppige kliniske undersøkelser. Data fra en nyere systematisk oversiktsartikkel konkluderer med at mindre tett oppfølging ikke negativt påvirker overlevelse eller livskvalitet og øker kost-effektivitet (Surujballi et al., 2021). Det er heller ikke vist i randomiserte studier at hyppige kliniske kontroller eller bruk av undersøkelser med tanke på tidlig diagnostikk av fjernmetastaser bedrer overlevelsen, men i observasjonelle studier finnes slike data for pasienter med HER2 positiv eller trippel negativ sykdom (Moschetti et al., 2016; Palli et al., 1999; Rojas et al., 2005; Schumacher et al., 2022).

Kontrollene er også viktige for å motivere til bruk av adjuvant endokrin behandling, samt å følge opp behandlingsrelaterte bivirkninger og seneffekter (de Bock et al., 2004; Lu et al., 2009; Moschetti et al., 2016). I den forbindelse har Franzoi et al publisert en grundig oversikt over evidensgrunnlaget for forskjellige tiltak knyttet til bivirkninger av adjuvant endokrin behandling (Franzoi et al., 2021).

Forslag til kontrollopplegg etter behandling for premaligne maligne tilstander er skissert i kapittel 4 ([lenke til premaligne B 3 lesjoner](#)).

Anbefalinger

Hensikten med etterkontroll bør være:

- Tidlig diagnostikk av lokoregionalt residiv/ny tumor i det opererte bryst eller det kontralaterale brystet.
- Motivere til anbefalt bruk av adjuvant endokrin behandling.
- Følge opp behandlingsrelaterte bivirkninger og seneffekter, og 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 sekundær rekonstruksjon henvises til plastikk kirurgisk vurdering.
- Følge opp pasienter i kliniske studier.
- Diagnostikk av symptomgivende fjernmetastaser.

Første postoperative kontroll (2–4 uker etter primæroperasjon)

Pasienter som er operert for brystkreft, bør ha en konsultasjon hos kirurg så snart som histologisvaret foreligger. De fleste pasienter har da behov for å få en samlet informasjon om sin sykdom og anbefalt etterbehandling etter gjeldende retningslinjer. 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, eventuelt brystprotese og kvinnens arbeidssituasjon vurderes.

Videre etterkontroller

Kontrollopplegget gjelder både kvinner og menn.

Individuelle vurderinger i forhold til anbefalinger må alltid gjøres med utgangspunkt i alder, tumorbiologi, komorbiditet og forventet levetid.

Den individuelle risiko for lokoregionalt residiv og metastaser er avhengig av både alder, stadium og tumorbiologi. Residivraten er generelt lav det første postoperative året, høyere i perioden 2–5 år postoperativt før den faller, men hos pasienter med hormonreseptor positiv sykdom er residivraten ganske konstant i mange år etter diagnose (Ignatov et al., 2018; Johansson et al., 2021; Nolan et al., 2024; Pan et al., 2017)

Alle pasienter bør informeres om risikoen for lokoregionalt residiv, og om muligheten for ny svulst i det kontralaterale bryst. De fleste residiv oppdages ved mammografi eller av kvinnen selv (Beltran-Bless et al., 2023; Montgomery et al., 2007). Pasientene bør derfor læres opp og oppmuntres til regelmessig egenundersøkelse, og til å kontakte fastlege ved nyoppståtte forandringer i bryst, brystvegg eller i armhulen. I tillegg bør de informeres om viktigheten av å følge anbefalt kontrollopplegg med mammografi.

Organisering av etterkontroll-tilbudet for den enkelte pasient bør utformes på sykehuset og etter nærmere avtale overføres til fastlegen. Overføring og oppfølging hos fastlege må trygges gjennom tydelig informasjon og veiledning til pasient og fastlege. Det er vist like gode resultat med hensyn til deteksjon av residiv/metastaser hos fastlege som på sykehus (Moschetti et al., 2016). For noen sykehus kan det være hensiktsmessig at noen kontroller utføres av sykepleier med spesialkompetanse, med lege som ansvarlig for dette. Studier har vist at sykepleierkontroller er trygt og kan benyttes til utvalgte pasienter (Browall et al., 2017; Brown et al., 2021; Chan et al., 2020; Saltbæk et al., 2024) Bruk av telefonkonsultasjoner og digitale verktøy for oppfølging av pasientene kan også være gode alternativer (Mattson et al., 2023; Riis et al., 2020).

Anbefalinger

Følgende grupper bør følges ved kirurg/onkologisk avd de første 5 år, da de oppfattes å ha mer komplekse problemstillinger:

- Pasienter under 40 år som har fått/får systembehandling
- Pasienter med brystkreft i relasjon til svangerskap/arming

Kontrollhyppighet og innhold

Veiledende opplegg for etterkontroller

Bakgrunn for og detaljert informasjon om det veiledende opplegg for etterkontroller presenteres i teksten som følger. For skjematisk oversikt over kontrollopplegget, se figur senere i kapitlet.

Veiledende opplegg for *kliniske* etterkontroller

Alle pasienter bør ha en klinisk 1-årskontroll på sykehus. Ved infiltrerende brystkreft anbefales deretter kontroll i regi av sykehus 2 og 5 år etter diagnosetidspunkt hos pasienter som får adjuvant systemisk behandling. Pasienter med lite bivirkninger og seneffekter kan kontakte fastlege ved behov og møte til kontroll på sykehus når det er aktuelt å endre eller avslutte endokrin behandling.

Årlig klinisk undersøkelse synes ikke lenger nødvendig, men foreslås gjennomført når pasienten er til klinisk kontroll på sykehus (Beltran-Bless et al., 2023; Sartor et al., 2025). Formålet vil da være å lære pasienten opp i og oppfordre til egenundersøkelse.

Begrunnelse for kontroller år 1, 2 og 5 i regi av sykehuset:

- a. Etter det første året (kirurgisk resultat, bivirkninger, compliance ved endokrin behandling)
- b. Etter 2 år (oppfølging og eventuell justering av endokrin behandling, oppfølging av bivirkninger/seneffekter)
- c. Etter fem år (seponering eller videreføring av endokrin behandling)

Noen pasienter vil ha plager/problemstillinger som kan trenge spesiell oppmerksomhet etter avsluttet behandling (fatigue, konsentrasjons-/hukommelsesproblemer, østrogenmangelsymptomer, seksuelle problemer, psykiske ettervirkninger, lymfødem, lokoregionale plager, arbeidslivsutfordringer). Behandlende sykehus har et ansvar for å kvalitetssikre oppfølgingen av slike forhold, hvor fastlege også vil ha en sentral rolle. Det er også viktig å sikre at det ved kontroller på sykehus dokumenteres både normale funn, residiv og metastaser i Norsk Bryst Cancer Register (NBCR).

Individualisert kontrollopplegg

Oppfølging bør individualiseres på bakgrunn av diagnose, stadium, tumorbiologi, aktuell behandling, risiko for residiv, alder og komorbiditet. Dersom det gis utvidet endokrin behandling (ut over 5 år), er det også grunnlag for kontroll ved sykehuset i forbindelse med avslutningen av denne behandlingen.

1. Alder:

- Ved høy alder og kort forventet levetid bør årlige mammografikontroller og kliniske kontroller utgå.

- Pasienter under 40 år som har fått systembehandling og pasienter med brystkreft i relasjon til svangerskap og amming kan ha behov for tettere oppfølging og bør tilbys dette. Disse pasientene anbefales årlig kontroll hos sykehuslege på kirurgisk eller onkologisk avdeling de 5 første årene, men sjeldnere kontroller kan avtales hos dem som ikke opplever behov for så tett oppfølging. Videre kontroller bør også tilpasses individuelt.

2. Endokrin behandling

Studier viser 25-50% av brystkreft- pasientene ikke tar adjuvant endokrin behandling som anbefalt (Dragvoll et al., 2022; Pagan et al., 2024; Schmidt et al., 2024; Woolpert et al., 2024). Manglende compliance påvirker prognosen negativt (Collin et al., 2021; Hershman et al., 2010), særlig hos yngre (Dumas et al., 2025).

Yngre og eldre alder, lav utdanning, lite sosial støtte og manglende trygghet i beslutning om adjuvant anti-hormonell behandling er assosiert med lav compliance (Dragvoll et al., 2022; Hershman et al., 2010; Schmidt et al., 2024; Wassermann et al., 2019).

Også de som er diagnostisert med stadium I brystkreft, som ikke har fått kjemoterapi og/eller har mye komorbiditet, er vist å ha lav compliance (Woolpert et al., 2024).

Kommunikasjon med lege og samvalg har også betydning for om pasienter stopper adjuvant anti-hormonell behandling i løpet av behandlingsperioden (Cluze et al., 2012; Liu et al., 2013; Pagan et al., 2024). Samlet understreker dette behovet for å identifisere hindre for suboptimal compliance tidlig i behandlingen slik at det kan sørges for at pasienter får tilstrekkelig trygghet for beslutning om og oppfølging av adjuvant anti-hormonell behandling (Wassermann et al., 2019).

3. DCIS

Det anbefales kontroll ved kirurgisk avdeling etter 1 år for oppfølging av det kirurgiske resultatet og eventuelt strålerelaterte problemer.

Radiologiske kontroller etter gjennomført kurativ behandling

Mammografi er basisundersøkelse for brystkreftbehandlede. De fleste guidelines anbefaler ikke ultralydscreening som del av radiologisk oppfølging etter brystkreft (Camps-Herrero et al., 2024; Cardoso et al., 2019; Lewin et al., 2019; Swinnen et al., 2018). Dette anbefales heller ikke i Norge.

Mammografi er definert som standard digital mammografi eller tomosyntese inkludert syntetiske 2D-bilder.

Brystkreftopererte i aldersgruppen 50-69 år kan annethvert år ta mammografiundersøkelsene i Mammografiprogrammet.

Selv om Mammografiprogrammet har aldersgruppen 50-69 år som målgruppe, er det verdt å merke seg at noen kvinner kan være 51- 53 år før de får sin første invitasjon til Mammografiprogrammet, men alle får 10 invitasjoner.

- Mammografiundersøkelsene anbefales årlig i 5 år. Dersom pasienten ikke har nådd screeningalder etter 5 år, anbefales årlige kontroller inntil hun inkluderes i Mammografiprogrammet. Deretter anbefales mammografi annethvert år frem til 10 år etter diagnose, enten i Mammografiprogrammet eller etter klinisk henvisning dersom hun ikke har et tilbud i Mammografiprogrammet (Dunn et al., 2025).

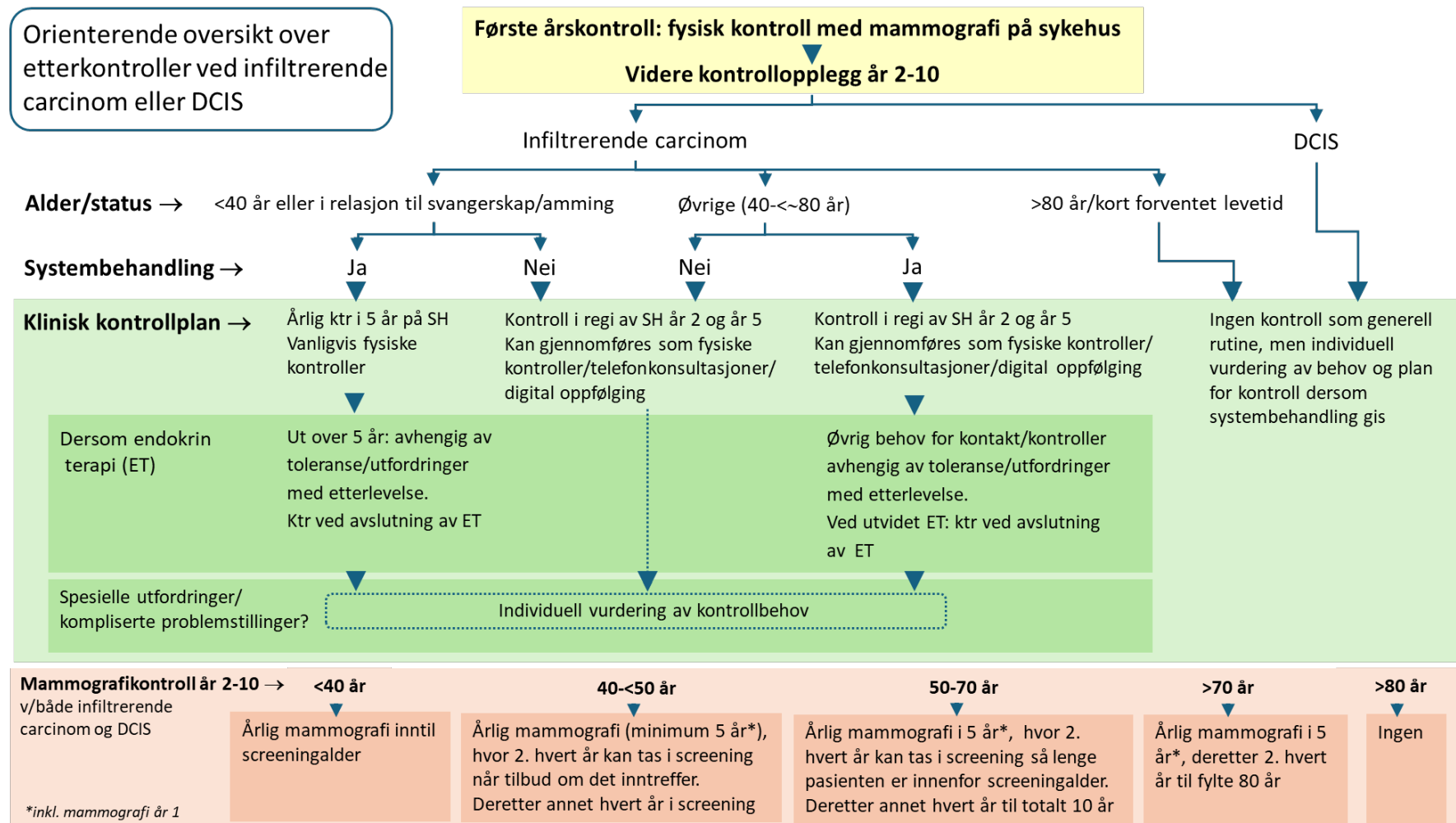
- Etter fylte 80 år anbefales kun en mammografi ett år etter kirurgi.
- Det bør alltid gjøres en individuell vurdering om det er riktig å sette pasienten opp til kontroller, uavhengig av alder. Før pasienter over 80 år henvises til mammografikontroll, skal det gjøres etter en individuell klinisk vurdering av fastlege hver gang.

Det er ikke indikasjon for radiologisk kontroll av brystvegg eller rekonstruert bryst etter mastektomi.

Gravide/ammende som har vært behandlet for brystkreft anbefales mammografi som kontrollundersøkelse på lik linje med andre kvinner. Behov for ytterligere mammaradiologiske undersøkelser besluttet av radiolog.

Oversikt over etterkontroller etter infiltrerende carcinom og DCIS

Orienterende oversikt over etterkontroller ved infiltrerende carcinom eller DCIS



Kontroll etter brystkreft hos menn:

Det er få menn som får brystkreft og få studier foreligger om disse (Hassett et al., 2020; Yamamoto et al., 2014).

- For mastektomerte menn uten genetisk disposisjon er det ikke nødvendig med mammografi da risiko for kontralateral brystkreft er lav.
- Dersom det er utført brystbevarende operasjon; anbefales mammografikontroller på aktuell side.

Ytterligere laboratorie-/billeddiagnostiske undersøkelser

Det er ikke vist effekt på overlevelse av å ta blodprøver hos pasienter med upåfallende anamnese og normal klinisk undersøkelse. Radiologiske undersøkelser utover mammografi er ikke rutine ved etterkontroll (Goldhirsch et al., 2005; Khatcheressian et al., 2006).

Ved mistanke om residiv/metastaser, vil supplerende undersøkelser være aktuelt. Det kliniske bildet vil avgjøre hvilke undersøkelser som gjennomføres. Terskelen for å utføre billeddiagnostikk bør være lav hos kvinner med tidligere HER2 positiv eller trippel negativ sykdom (Schumacher et al., 2022).

Aktuelle undersøkelser er:

- Utvidet blodprøveprofil
 - Hematologiske prøver, kreatinin, s-Ca, albumin, leverprøver
 - Evt. tumormarkører (for eksempel MUC1 (CA 15–3), CEA).
- Skjelettundersøkelser
 - MR total- columna/bekken som et minimum. For å lete etter multiplisitet ved for eksempel mistanke om skjelettmetastaser er MR av et begrenset skjelettområde av mindre verdi.
- Leverundersøkelser
 - Ultralyd lever eller CT/MR lever
- CT thorax
- CT thorax/abdomen/bekken
- PET/CT
- MR caput

Gynekologisk undersøkelse i forbindelse med bruk av tamoxifen

Postmenopausale kvinner har lett økt risiko for utvikling av endometriecancer ved bruk av tamoxifen (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2011). Enkelte nyere studier har også vist økt risiko hos yngre brystkreftpasienter (Chu et al., 2020; Ryu et al., 2022). Klinikere bør informere kvinner som tar tamoxifen om risikoen for dette. Endometrieovervåking har ikke vist nytteeffekt med tanke på å øke sjansen for tidlig påvisning av endometriecancer hos kvinner som tar tamoxifen (ACOG, 2014). 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.

Overvåking av thyreoideafunksjon

De som har fått strålebehandling mot nedre del av hals, har høyere risiko for hypothyreose sammenliknet med den generelle befolkning (Falstie-Jensen et al., 2020; Joensuu et al., 1986; Reinertsen et al., 2009; Solmunde et al., 2023). De som får kurativ lokoregional strålebehandling for brystkreft, skal informeres om at strålebehandling mot halsregionen kan gi hypothyreose. fT4 og TSH bør kontrolleres ved symptomer forenlig med hypothyreose. Dette kan gjøres hos fastlege.

Andre forhold

Noen kvinner vil bli inkludert i prospektive kliniske studier med ulike former for 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.

Referanser

- ACOG. (2014). *Tamoxifen and Uterine Cancer* (Committee Opinion Number 601, June 2014). Washington, DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Gynecologic Practice. Hentet fra <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2014/06/tamoxifen-and-uterine-cancer>
- Beltran-Bless, A. A., & Clemons, M. (2023). How Frequently Should Patients with Breast Cancer Have Routine Follow-Up Visits? *NEJM evidence*, 2(8), EVIDtt2300062. <https://doi.org/10.1056/EVIDtt2300062>
- Browall, M., Forsberg, C., & Wengström, Y. (2017). Assessing patient outcomes and cost-effectiveness of nurse-led follow-up for women with breast cancer - have relevant and sensitive evaluation measures been used? *Journal of clinical nursing*, 26(13-14), 1770–1786. <https://doi.org/10.1111/jocn.13496>
- Brown, T., Cruickshank, S., & Noblet, M. (2021). Specialist breast care nurses for support of women with breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD005634. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005634.pub3>
- Camps-Herrero, J., Pijnappel, R., & Balleyguier, C. (2024). MR-contrast enhanced mammography (CEM) for follow-up of breast cancer patients: a "pros and cons" debate. *European radiology*, 34(10), 6264–6270. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10684-w>
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., . . . Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>

- Chan, R. J., Teleni, L., McDonald, S., Kelly, J., Mahony, J., Ernst, K., . . . Yates, P. (2020). Breast cancer nursing interventions and clinical effectiveness: a systematic review. *BMJ supportive & palliative care*, 10(3), 276–286. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002120>
- Chu, S. C., Hsieh, C. J., Wang, T. F., Hong, M. K., & Chu, T. Y. (2020). Younger tamoxifen-treated breast cancer patients also had higher risk of endometrial cancer and the risk could be reduced by sequenced aromatase inhibitor use: A population-based study in Taiwan. *Tzu chi medical journal*, 32(2), 175–180. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_17_19
- Cluze, C., Rey, D., Huiart, L., BenDiane, M. K., Bouhnik, A. D., Berenger, C., . . . Giorgi, R. (2012). Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Annals of oncology*, 23(4), 882–890. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr330>
- Collin, L. J., Cronin-Fenton, D. P., Ahern, T. P., Goodman, M., McCullough, L. E., Waller, L. A., . . . Lash, T. L. (2021). Early Discontinuation of Endocrine Therapy and Recurrence of Breast Cancer among Premenopausal Women. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 27(5), 1421–1428. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-3974>
- de Bock, G. H., Bonnema, J., van der Hage, J., Kievit, J., & van de Velde, C. J. (2004). Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Journal of clinical oncology*, 22(19), 4010–4018. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.06.080>
- Dragvoll, I., Bofin, A. M., Sjøland, H., Taraldsen, G., & Engstrøm, M. J. (2022). Predictors of adherence and the role of primary non-adherence in antihormonal treatment of breast cancer. *BMC Cancer*, 22(1), 1247. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10362-4>
- Dumas, E., Jochum, F., Coussy, F., Hamy, A. S., Majdling, A., Houzard, S., . . . Stensrud, M. J. (2025). Explaining the Relationships Between Age, Endocrine Therapy Persistence, and Risk of Recurrence in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Journal of clinical oncology*, 43(16), 1863–1874. <https://doi.org/10.1200/jco.24.01131>
- Dunn, J. A., Donnelly, P., Elbeltagi, N., Marshall, A., Hopkins, A., Thompson, A. M., . . . Evans, A. (2025). Annual versus less frequent mammographic surveillance in people with breast cancer aged 50 years and older in the UK (Mammo-50): a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 405(10476), 396–407. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02715-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02715-6)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378(9793), 771–784. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60993-8)
- Falstie-Jensen, A. M., Esen, B., Kjærsgaard, A., Lorenzen, E. L., Jensen, J. D., Reinertsen, K. V., . . . Cronin-Fenton, D. P. (2020). Incidence of hypothyroidism after treatment for breast cancer—a Danish matched cohort study. *Breast cancer research*, 22(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01337-z>

- Franzoi, M. A., Agostinetti, E., Perachino, M., Del Mastro, L., de Azambuja, E., Vaz-Luis, I., . . . Lambertini, M. (2021). Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 22(7), e303–e313. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30666-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30666-5)
- Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2005). Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of oncology*, 16(10), 1569–1583. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi326>
- Hassett, M. J., Somerfield, M. R., Baker, E. R., Cardoso, F., Kansal, K. J., Kwait, D. C., . . . Giordano, S. H. (2020). Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology*, 38(16), 1849–1863. <https://doi.org/10.1200/jco.19.03120>
- Hershman, D. L., Kushi, L. H., Shao, T., Buono, D., Kershnerbaum, A., Tsai, W. Y., . . . Neugut, A. I. (2010). Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 28(27), 4120–4128. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.9655>
- Ignatov, A., Eggemann, H., Burger, E., & Ignatov, T. (2018). Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144(7), 1347–1355. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2644-2>
- Joensuu, H., & Viikari, J. (1986). Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Acta radiologica. Oncology*, 25(3), 167–170. <https://doi.org/10.3109/02841868609136397>
- Johansson, A. L. V., Trewin, C. B., Fredriksson, I., Reinertsen, K. V., Russnes, H., & Ursin, G. (2021). In modern times, how important are breast cancer stage, grade and receptor subtype for survival: a population-based cohort study. *Breast cancer research : BCR*, 23(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01393-z>
- Khatcheressian, J. L., Wolff, A. C., Smith, T. J., Grunfeld, E., Muss, H. B., Vogel, V. G., . . . Davidson, N. E. (2006). American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *Journal of clinical oncology*, 24(31), 5091–5097. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8575>
- Lewin, A. A., Moy, L., Baron, P., Didwania, A. D., diFlorio-Alexander, R. M., Hayward, J. H., . . . Slanetz, P. J. (2019). ACR Appropriateness Criteria® Stage I Breast Cancer: Initial Workup and Surveillance for Local Recurrence and Distant Metastases in Asymptomatic Women. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 16(11s), S428–s439. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.05.024>
- Liu, Y., Malin, J. L., Diamant, A. L., Thind, A., & Maly, R. C. (2013). Adherence to adjuvant hormone therapy in low-income women with breast cancer: the role of provider-patient communication. *Breast cancer research and treatment*, 137(3), 829–836. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2387-8>
- Lu, W. L., Jansen, L., Post, W. J., Bonnema, J., Van de Velde, J. C., & De Bock, G. H. (2009). Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 114(3), 403–412. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0023-4>

- Mattson, J., Peltola, M., Poikonen-Saksela, P., Hermanson, T., Their, J., Färkkilä, N., . . . Blomqvist, C. (2023). Digital solution in the follow-up of early breast cancer a randomized study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 62(5), 513–521.
<https://doi.org/10.1080/0284186x.2023.2212409>
- Montgomery, D. A., Krupa, K., & Cooke, T. G. (2007). Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *British Journal of Cancer*, 97(12), 1632–1641.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604065>
- Moschetti, I., Cinquini, M., Lambertini, M., Levaggi, A., & Liberati, A. (2016). Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, 2016(5), CD001768.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001768.pub3>
- Nolan, L., Davey, M. G., Calpin, G. G., Ryan É, J., & Boland, M. R. (2024). Risk of locoregional recurrence after breast cancer surgery by molecular subtype-a systematic review and network meta-analysis. *Irish journal of medical science*, 193(6), 2965–2974. <https://doi.org/10.1007/s11845-024-03809-z>
- Pagan, E., Ruggeri, M., Bianco, N., Bucci, E. O., Graffeo, R., Borner, M., . . . Ribi, K. (2024). Factors influencing 5-year persistence to adjuvant endocrine therapy in young women with breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 77, 103765.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103765>
- Palli, D., Russo, A., Saieva, C., Ciatto, S., Rosselli Del, T. M., Distante, V., & Pacini, P. (1999). 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*, 281(17), 1586. <https://doi.org/10.1001/jama.281.17.1586>
- Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., . . . Hayes, D. F. (2017). 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1836–1846.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
- Reinertsen, K. V., Cvancarova, M., Wist, E., Bjørro, T., Dahl, A. A., Danielsen, T., & Fossa, S. D. (2009). Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: comparison with controls from a population sample. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 75(3), 764–770.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.037>
- Riis, C. L., Jensen, P. T., Bechmann, T., Möller, S., Coulter, A., & Steffensen, K. D. (2020). Satisfaction with care and adherence to treatment when using patient reported outcomes to individualize follow-up care for women with early breast cancer - a pilot randomized controlled trial. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 59(4), 444–452. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1717604>
- Rojas, M. P., Telaro, E., Russo, A., Moschetti, I., Coe, L., Fossati, R., . . . Liberati, A. (2005). Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD001768.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001768.pub2>
- Ryu, K. J., Kim, M. S., Lee, J. Y., Nam, S., Jeong, H. G., Kim, T., & Park, H. (2022). Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA*

- network open*, 5(11), e2243951.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43951>
- Saltbæk, L., Bidstrup, P. E., Karlsen, R. V., Høeg, B. L., Horsboel, T. A., Belmonte, F., . . . Johansen, C. (2024). Nurse-Led Individualized Follow-Up Versus Regular Physician-Led Visits After Early Breast Cancer (MyHealth): A Phase III Randomized, Controlled Trial. *Journal of clinical oncology*, 42(17), 2038–2049.
<https://doi.org/10.1200/jco.23.01447>
- Sartor, H., Hagberg, O., Hemmingsson, O., Lång, K., & Wadsten, C. (2025). Breast cancer recurrence in relation to mode of detection: implications on personalized surveillance. *Breast cancer research and treatment*, 209(1), 85–92.
<https://doi.org/10.1007/s10549-024-07475-8>
- Schmidt, J. A., Woolpert, K. M., Hjorth, C. F., Farkas, D. K., Ejlertsen, B., & Cronin-Fenton, D. (2024). Social Characteristics and Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women With Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 42(28), 3300–3307. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02643>
- Schumacher, J. R., Neuman, H. B., Yu, M., Vanness, D. J., Si, Y., Burnside, E. S., . . . Greenberg, C. C. (2022). Surveillance Imaging vs Symptomatic Recurrence Detection and Survival in Stage II-III Breast Cancer (AFT-01). *Journal of the National Cancer Institute*, 114(10), 1371–1379.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djac131>
- Solmunde, E., Falstie-Jensen, A. M., Lorenzen, E. L., Ewertz, M., Reinertsen, K. V., Dekkers, O. M., & Cronin-Fenton, D. P. (2023). Breast cancer, breast cancer-directed radiation therapy and risk of hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 68, 216–224.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.02.008>
- Surujballi, J., Shah, H., Hutton, B., Alzahrani, M., Beltran-Bless, A. A., Shorr, R., . . . Clemons, M. (2021). The COVID-19 pandemic: An opportunity to rethink and harmonise the frequency of follow-up visits for patients with early stage breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 97, 102188.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102188>
- Swinnen, J., Keupers, M., Soens, J., Lavens, M., Postema, S., & Van Ongeval, C. (2018). Breast imaging surveillance after curative treatment for primary non-metastasised breast cancer in non-high-risk women: a systematic review. *Insights into imaging*, 9(6), 961–970. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0667-5>
- Wassermann, J., Gelber, S. I., Rosenberg, S. M., Ruddy, K. J., Tamimi, R. M., Schapira, L., . . . Partridge, A. H. (2019). Nonadherent behaviors among young women on adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Cancer*, 125(18), 3266–3274.
<https://doi.org/10.1002/cncr.32192>
- Woolpert, K. M., Schmidt, J. A., Ahern, T. P., Hjorth, C. F., Farkas, D. K., Ejlertsen, B., . . . Cronin-Fenton, D. P. (2024). Clinical factors associated with patterns of endocrine therapy adherence in premenopausal breast cancer patients. *Breast cancer research : BCR*, 26(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01819-4>
- Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., . . . Tsuchiya, K. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet. Oncology*, 15(4), 387–395. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70061-0)

Behandling av lokoregionale residiv

Lokoregionale residiv etter behandling for brystkreft kan opptre både tidlig og sent i oppfølgingen. Hyppigheten av lokoregionale residiver hos lymfeknute positive pasienter er betydelig redusert etter rutinemessig bruk av lokoregional strålebehandling (Clarke et al., 2005).

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 og aksilledisseksjon etterfulgt av postoperativ strålebehandling cirka 6 % etter 5 år. Dersom ikke strålebehandling er benyttet primært vil 25–30 % av pasientene oppleve lokoregionalt residiv. Ved lymfeknutenegativ sykdom vil tilsvarende residivhyppighet være henholdsvis 3 % og 8 % (Clarke et al., 2005). 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 lymfeknuterresidiv, og i 10 % en kombinasjon. Residivene på brystveggen dreier seg om knuter i huden/underhuden med eller uten erytem eller erytematøse gjerne kløende forandringer. I noen få tilfeller kan det oppstå omfattende residiver gjerne over større områder karakterisert ved betydelig ødem og hardhet i hud/underhud med fargeendring og indurasjon, de kan strekke seg rundt hele trunchus (carcinoma en cuirasse).

Residiv i regionale lymfeknuteområder er stort sett lymfeknuterresidiver. I cirka 25–30 % av tilfellene opptrer metastaser før lokoregionalt tilbakefall, hos 25 % er det samtidig lokoregionalt tilbakefall og metastaser og hos 50 % lokoregionalt tilbakefall alene. Det er rapportert betydelige variasjoner i prognosen, sannsynligvis forårsaket av variasjoner i pasientpopulasjonene og behandlingen de har gjennomført. Cirka 35–66 % 5–10 års lokal kontroll har vært rapportert. 25–75 % har vært rapportert 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 (Aberizk et al., 1986; Borner et al., 1994; Buchanan et al., 2006; Halverson et al., 1990; Haylock et al., 2000; Kamby et al., 1997; Kuo et al., 2008; Mendenhall et al., 1988; Schuck et al., 2002; Schwaibold et al., 1991; van Tienhoven et al., 1999; Willner et al., 1997; Willner et al., 1999).

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 (Abner et al., 1993; Alpert et al., 2005; Kaidar-Person et al., 2018). Kun små studier er publisert ved bruk av kirurgi alene (Faneyte et al., 1997; McCormack et al., 1989; Muscolino et al., 1992; Salvadori et al., 1992). 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 (Beck et al., 1983; Donegan et al., 1966; Gilliland et al., 1983; Hoogstraten et al., 1984). 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) (Borner et al., 1994). 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 (Aebi et al., 2014; Wapnir et al., 2017; Wapnir et al., 2018).

Regionale lymfeknutesidiv 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 (Willner et al., 1997). 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 lymfeknutesidiv 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 % (Anderson et al., 2009; Clarke et al., 2005), 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 % (Anderson et al., 2009). Det er <10 % som får brystveggsresidiver. Hudaffeksjon predikerer dette.

Utredning ved lokoregionale residiv

CT, UL, MR, og PET/CT kan gi viktig informasjon i diagnostikken av et lokoregionalt residiv. Hvilken billeddiagnostikk som velges i utredningen avhenger av hva det oppfattes behov for under den kliniske utredningen. 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. Aksilleglandeltolett er ikke nødvendig ved negativ aksilleutredning. Plastisk kirurgi kan være aktuelt for å oppnå dette, men vil oftest ikke benyttes dersom stråleterapi kan gis isteden (se neste punkt). Ved negativ aksilleutredning vurderes det i MDT møte om aksilledisseksjon bør gjennomføres eller kan utelates.
- 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 6.11. 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 (Wapnir et al., 2017).
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 hormonreseptor negativt residiv er det grunnlag for å vurdere kjemoterapi (type kjemoterapi etter grundig gjennomgang av onkolog). Sannsynligvis er det liten/mindre nytte av kjemoterapi hvis residiv kort tid etter initial adjuvant behandling. Det samme gjelder for endokrin behandling ved tidlige residiv under pågående endokrin adjuvant behandling.
 - Ved inoperable eller mer omfattende lokoregionale residiv bør preoperativ systemisk behandling benyttes, og dette gir også muligheten til å vurdere effekt av systemisk behandling

før evt. kirurgi. I noen tilfeller kan dette også være aktuelt som tumorreduserende behandling før kun stråleterapi. Bruk av cytostatika eller endokrin behandling vil være avhengig av individuell vurdering av sykdomssituasjon og tumorbiologi.

- Ved inoperable tilfeller hvor strålebehandling tidligere er gjennomført, vil systembehandling være aktuelt alene, evt med senere kirurgisk behandling ved god tumorreduserende effekt og etter individuell vurdering.

Lymfeknuteresidiv

- Ved operable tilfeller
 - Kirurgi (aktuelt i aksille først og fremst) etterfulgt av
 - stråleterapi (hvis ikke tidligere gitt) oftest 2.67 Gy x 15 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 2.67 Gy x 15-16 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 brystveggsresidiv (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. Dersom pasienten 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): residivfritt intervall flere år, 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. I tillegg anbefales alder ≥ 50 år, basert på at denne aldersgruppen i størst grad har vært inkludert i studier av rebestråling etter brystbevarende kirurgi (Abeloos et al., 2023), samt at lokal residivrisiko generelt er lavere hos eldre enn yngre pasienter (etter primærbehandlingen) (Bartelink et al., 2001; Bartelink et al., 2015). Vurderingen krever gjennomgang i multidisiplinært team som inkluderer onkolog med stråleterapierfaring. Ved beslutning om å gjennomføre brystbevarende kirurgi etterfulgt av rebestråling vil partiell brystbestråling være å anbefale fremfor helbrystbestråling som vil innebære større risiko for skade på friskt vev.
- 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. Før kirurgisk inngrep gjennomføres bør det også vurderes i MDT møte om aksilledisseksjon bør gjennomføres eller kan utelates dersom ikke SN lar seg påvise.
- 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 hormonreseptor 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 [5.10](#) 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.

Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling

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.

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 billediagnostisk vanligvis i form av MR og/eller CT undersøkelser.

Vanlig fraksjonering ved palliativ konvensjonell strålebehandling er 3 Gy x 10, 8 Gy x 1 eller 4 Gy x 5 (se under).

I enkelte tilfeller (lang tid siden primærbehandling, lang forventet levetid) kan andre fraksjoneringsregimer være aktuelle (for eksempel 2 Gy x 20–25). Stereotaktisk strålebehandling benyttes i økende grad ved oligometastaser i CNS, men kan også benyttes ved ekstrakraniale metastaser.

CNS metastaser:

Ved indikasjon for stråleterapi mot multiple hjernemetastaser gis vanligvis 3 Gy x 10 mot total hjerne. I en del tilfeller kan andre fraksjoneringsregimer som 4 Gy x 5 (hvor det er ønskelig med forkortet fraksjonert behandling) eller 2 Gy x 15-20 (hvor langtidstoksisitet kan være av spesiell betydning) vurderes. Ved få hjernemetastaser bør en vurdere stereotaktisk stråleterapi i stedet for total hjernebestråling (Chao et al., 2018; Tsao et al., 2012). Maksimalt antall hjernemetastaser som kan behandles med stereotaktiske teknikker er under gradvis utvikling. Det finnes studier som viser lik overlevelse hos pasienter med opptil 10 eller 15 hjernemetastaser sammenlignet med gruppen som fikk behandlet to til fire metastaser (Hughes et al., 2019; Yamamoto et al., 2014). Men antall hjernemetastaser (totalt) som kan gi grunnlag for stereotaktisk stråleterapi vil være en klinisk vurdering av hele sykdomssituasjonen

inkludert behandlingsforløp og prognose i det enkelte tilfelle, i tillegg til tekniske/risiko vurderinger. For spørsmål om valg mellom primær operasjon av hjernemetastaser eller primær stereotaktisk stråleterapi kan multidisiplinær (MDT) vurdering være til hjelp. Stråleterapi etter operativ behandling av CNS metastase(r) starter når operasjonsfeltet er helt tilhelet, vanligvis i løpet av 2–4 uker.

Ekstrakraniale metastaser:

Ved indikasjon smertefulle skjelettmetastaser er engangsfraksjon 8 Gy x 1 å foretrekke fordi engangsfraksjon gir like god smertelindrende effekt som multiple fraksjoner og fordi behandlingen kan gjentas ved tilbakefall av smertene (Habberstad et al., 2021). Ved nerverotskompresjon/truende tverrsnittslesjon, frakturrisiko i columna og lange rørknokler eller hvor målsetningen er lengrevarig lokal tumorkontroll, gis vanligvis 3 Gy x 10, men 4 Gy x 5 kan vurderes. Operativ fiksering ved frakturrisiko bør vurderes før stråleterapi for pasienter i god allmenntilstand.

For selekterte pasienter med kun få (1 til 3) ekstrakraniale metastaser i en ellers stabil og kontrollert sykdomssituasjon kan det i enkelte tilfelle vurderes å gi stråleterapi mot alle lesjonene (konvensjonell eller stereotaksi) med mål om lengrevarig sykdomsremisjon. Vi trenger nye studier og resultater fra eventuelt pågående studier for å kunne klargjøre nytteverdien av slik behandling.

For selekterte pasienter med multiple metastaser hvor meget få (1 til 2) av disse er langsomtvoksende metastaser i en ellers helt stabil og kontrollert sykdomssituasjon, kan det med bakgrunn i særskilt biologi vurderes å behandle med stråleterapi (fraksjonert eller stereotaksi) for lokal kontroll.

Medikamentell endokrin behandling

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

Ved potensielt endokrin følsom metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika sammenlignet med kun endokrin behandling gir en noe høyere responsrate, er det ingen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. I tillegg gir endokrin behandling mindre bivirkninger (Wilcken et al., 2003). Endokrin behandling som monoterapi ved hormonsensitiv brystkreft kan benyttes uavhengig av tilstedeværelse av viscerale metastaser, med unntak av pasienter med omfattende og raskt progredierende viscerale metastaser (visceral crisis). I sistnevnte tilfelle har det inntil nylig vært anbefalt cytostatika innledningsvis. Men resultatene fra Right Choice studien hvor endokrin behandling gitt i kombinasjon med CDK4/6 hemmeren ribociclib (CDK4/6 hemmere er omtalt i detalj senere i avsnittet) ble sammenlignet med kjemoterapi, viste at endokrin behandling/ribociclib ga bedre progresjonsfri overlevelse enn kjemoterapi ved «visceral crisis» (22 mnd vs 13 mnd) (Lu et al., 2024). Derfor kan CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling vurderes som et (bedre) alternativ til kjemoterapi ved mer

omfattende visceral sykdom etter vurdering av tumorkarakteristika og sannsynlig endokrin sensitivitet.

Det avgjørende kriterium for å velge endokrin behandling er derfor:

- Tumor er ER positiv

Tidligere var antiøstroget 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 (Gibson et al., 2009). Av nyere medikamenter har anti-østroget fulvestrant vist effekter ved metastatisk brystkreft, også etter bruk av aromatasehemmer (Flemming et al., 2009). I tillegg viser flere studier at fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer (Lønning et al., 2013; Robertson et al., 2016). Megestrol acetat ble benyttet regelmessig etter progresjon på tamoxifen før aromatasehemmerne ble introdusert (Parazzini et al., 1993). I dag vil dette medikamentet i noen tilfeller kunne ha en plass etter behandling med de overnevnte medikamenter. Det er flere studier som viser effekt av å benytte steroidale aromatasehemmer (exemestane) etter non-steroidal (letrozole, anastrozole) mens det er mindre dokumentasjon for bruk av non-steroidal etter steroidale (Beresford et al., 2011). I tillegg finnes det studier som viser effekter av østrogenterapi (Ellis et al., 2009; Lønning et al., 2001).

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 (Bachelot et al., 2012; Baselga et al., 2012a). 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 (Piccart et al., 2014). 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 (Schmid et al., 2019). 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: (Cristofanilli et al., 2016; Dickler et al., 2017; Finn et al., 2015; Finn et al., 2014; Finn et al., 2016; Goetz et al., 2017; Hortobagyi et al., 2016; Hortobagyi et al., 2018; Loibl et al., 2017; O'Shaughnessy et al., 2018; Rugo et al., 2019; Slamon et al., 2018; Sledge et al., 2017; Tripathy et al., 2018; Turner et al., 2015; Turner et al., 2018)). 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) (Slamon et al., 2020). I både 1. og 2. linje er det i flere studier også rapportert bedring i totaloverlevelse (cirka 10 mnd). Det er i løpet av de siste par år kommet ytterligere oppdateringer fra flere av studiene i tillegg til metaanalyser, som bekrefter tydelige

effekter på totaloverlevelse både i kombinasjon med aromatasehemmer og i kombinasjon med fulvestrant (for eksempel Monaleesa-2: ribociclib+letrozol, 12.5 mnd, Monaleesa-3: ribociclib+fulvestrant 14.4 mnd) (Gao et al., 2021; Hortobagyi et al., 2022; Im et al., 2019; Schettini et al., 2020; Slamon et al., 2020; Sledge et al., 2020). På ESMO 2022 ble det også presentert data fra MONARCH3 studien (interimanalyse) som viste en tilsvarende 12.6 mnd forskjell i median totaloverlevelse ved bruk av abemaciclib+AI, men i hht statistisk plan foreløpig ikke signifikant ($p=0.0392$). Paloma-2/1 (palbociclib+letrozol) fant ikke signifikant overlevelsesforskjell for hele populasjonen, kun for pasientene med residivfritt intervall på > 12 mnd (ikke prespesifisert analyse) (Finn et al., 2022). Ut i fra responsrater og resultater på progresjonsfri overlevelse er det ingen sikre forskjeller mellom abemaciclib, ribociclib og palbociclib, (Cristofanilli et al., 2016; Dickler et al., 2017; Finn et al., 2015; Finn et al., 2014; Finn et al., 2016; Goetz et al., 2017; Hortobagyi et al., 2016; Hortobagyi et al., 2018; Loibl et al., 2017; O'Shaughnessy et al., 2018; Rugo et al., 2019; Slamon et al., 2018; Sledge et al., 2017; Tripathy et al., 2018; Turner et al., 2015; Turner et al., 2018). Men for totaloverlevelse viser de foreliggende hovedresultater at ribociclib gir klart bedret totaloverlevelse, foreløpige data for abemaciclib med begrenset observasjonstid antyder samsvarende overlevelseseffekt som for ribociclib, mens det ikke er vist forbedring av totaloverlevelse for palbociclib. De ikke helt samsvarende resultatene for PFS og OS for de tre CDK4/6 hemmerne kan ha flere årsaker, inkludert forskjeller i studiedesign, studiepopulasjon eller potensielle reelle effektforskjeller. Det foreligger foreløpig ikke «head to head» sammenligninger mellom de forskjellige CDK4/6 hemmerne. Men totaloverlevelsesresultatene nevnt over taler for valg av ribociclib eller abemaciclib fremfor palbociclib. Bivirkningsmessig er det 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.

Bruk av CDK4/6 hemmer bør benyttes i kombinasjon med aromatasehemmer (eller eventuelt fulvestrant) i 1. linje eller i kombinasjon med fulvestrant i 2. linje (etter progresjon på aromatasehemmer alene). 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 foreligger nå resultater fra en sekvensiell studie, SONIA studien, som randomiserte mellom bruk av AI i første linje +/- CDK4/6 hemmer etterfulgt av fulvestrant ved progresjon +/- CDK4/6 hemmer, hvor pasienter som mottok CDK4/6 hemmer i 1. linje ikke mottok det i 2. linje, samt motsatt for pasienter som kun fikk AI i første linje. Studien viste betydelig forskjell i PFS i 1. linje, i tråd med de publikasjoner som er nevnt over, mens det ikke var forskjell i PFS etter 2. linje og heller ikke for totaloverlevelse (Sonke et al., 2024). Oppdaterte resultater ble presentert på ESMO 2025, hvor en post-hoc analyse antydte at bruk av CDK4/6 hemmer i 1. linje ga bedre totaloverlevelse for premenopausale pasienter (HR 0.53, 95% CI 0.27-1.02) mens for postmenopausale pasienter var det ingen forskjell (Wortelboer et al., 2025). Resultatene i studien endrer ikke på at CDK4/6 hemmer primært anbefales i 1. linje, men kan benyttes til støtte for å vente til 2. linje for pasienter som vurderes å være best tjent med en enklere behandling i første linje (ut fra alder/biologi/annet). På generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av ribociclib/palbociclib å være bedre enn abemaciclib, valg av CDK4/6 hemmer bør avgjøres av tilgjengelighet og klinisk vurdering ut fra nytte/tolerabilitet. 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 induisert postmenopausale.

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 (Park et al., 2019). En sammenligning av ribociclib 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. (Prat et al., 2020).

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 (Kisqali, 2020). 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 **førstelinjens 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 (Mehta et al., 2019). Resultatene fra denne studien endrer ikke 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 (Finn et al., 2016; Hortobagyi et al., 2016). 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.

Kombinasjonen av capecitabine (i metronomisk lav dosering) + aromatasehemmer er rapportert å gi bedret PFS versus aromatasehemmer alene. Vurdering: Interessante data. Men vi vet ikke noe om effekten av en slik behandlingskombinasjon etter CDK4/6 hemmer behandling (og med annen endokrin behandling) (Hong et al., 2025).

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.

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) (Andre et al., 2019). Oppdaterte data for totaloverlevelse er også publisert (André et al., 2021). Det var ingen signifikant bedre totaloverlevelse med tillegg av alpelisib (prespesifisert effektgrense satt til $p \leq 0.0161$), 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 (Rugo et al., 2020). Turner et al fant også at alpelisib i kombinasjon med fulvestrant etter CDK4/6 hemmer i BYLIEVE studien var bedre enn real world data for fulvestrant i samme situasjon (ikke randomisert) (Turner et al., 2021). Det anbefales bruk av Alpelisib etter progresjon på endokrin behandling (sammen med CDK4/6 hemmer), dersom tumor er PIK3CA mutert. Alpelisib er godkjent i nye metoder. Alpelisib gir høy risiko for hyperglykemi. En ny «real world» studie viser betydelig økt risiko i forhold til hva som ble rapportert i studiene (40% grad 3-4 hyperglykemi) (Biganzoli et al., 2021). Det bør tas HBA1c før oppstart av behandlingen og oppstart og oppfølging gjøres i dialog med endokrinolog/etter plan anbefalt av endokrinolog.

Følgende medikamentgrupper er tilgjengelige og anses å kunne ha en plass som ledd i medikamentell endokrin behandling:

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

Nye og lovende medikamenter i kombinasjon med endokrin behandling.

Det er i de senere år utviklet nye orale selektive estrogen reseptor «degradatorer» (SERD). Det er rapportert meget gode resultater for enkelte av disse, og det forventes ytterligere resultater for flere andre de nærmeste år.

Elacestrant: Resultatene fra EMERALD studien viser at elacestrant gir bedre progresjonsfri overlevelse enn fulvestrant etter AI+CDK4/6 hemmer (HR 0.70; 95% CI, 0.55 to 0.88; P =0.002) både for alle inkluderte pasienter og for ESR1 ctDNA muterte pasienter (HR 0.55) (Bidard et al., 2022). Interim resultater for totaloverlevelse viser HR på 0.59 i ESR1 mutert populasjon (i ikke mutert populasjon HR 0.92) og HR 0.75 i hele populasjonen. OS resultatene er ikke signifikante på dette tidspunktet og de endelige resultatene må avventes før endelig konklusjon. Subgruppeanalyser viser spesielt gode resultater hos ESR1 muterte pasienter som tidligere har vært behandlet med CDK4/6 hemmer i >12 mnd (median bedring i PFS på >6 md) (Bardia et al., 2024a). Medikamentet er således av fremtidig viktig betydning for denne undergruppe av HR+HER2- pasienter. Elacestrant er EMA godkjent (har fått markedsføringstillatelse, MT). [Medikamentet er under metodevurdering i Nye Metoder](#). Vi vet ikke hvordan effekten av elacestrant vil være sammenlignet med fulvestrant + alpelisib for pasienter med PIK3CA mutert sykdom.

Imlunestrant: EMBER studien sammenlignet Imlunestrant +/- abemaciclib vs fulvestrant 1./2. linje hos HR+HER2- pasienter som progredierte under eller innen 12 mnd etter adjuvant endokrin behandling eller progredierte på 1. linje metastatisk behandling (60-70% har tidligere fått CDK4/6 hemmer (2/3 palbociclib). Studien viser gode effekter på PFS ved bruk av Imlunestrant hos ESR1 muterte og økt effekt hos alle ved å legge til abemaciclib (Jhaveri et al., 2025b). Medikamentet er ikke EMA godkjent ennå.

Camizestrant: En fase 2 studie har sammenlignet effektene av camizestrant med fulvestrant hos

HR+HER2- i 1./2. Linje. Resultatene viser økt PFS ved camizestrant for ESR1 muterte. Medikamentet har ikke FDA/EMA godkjenning ennå.

Capivasertib er en AKT hemmer som nylig har vist meget gode resultater i kombinasjon med fulvestrant, - sammenlignet med fulvestrant alene (Capitello-291) (Turner et al., 2023). Cirka 70% av pasientene hadde fått CDK4/6 hemmer i kombinasjon med endokrin behandling tidligere. Resultatene viste 4.2 mnd bedring i median progresjonsfri overlevelse for pasienter med endringer i PIK3CA, PTEN, eller AKT signalveiene. Det er signifikant forskjell i totaloverlevelse for hele den inkluderte populasjonen. Effekten var uavhengig av tidligere bruk av CDK4/6 hemmer. Medikamentet vurderes til å være av fremtidig viktig betydning for HR+HER2- pasienter med de nevnte signalveisendringer. Men medikamentet er foreløpig ikke sammenlignet med endokrin behandling + mTOR eller PI3K hemmer. Capivasertib er EMA godkjent (har fått MT). [Medikamentet har vært under metodevurdering i Nye metoder](#), men ble ikke godkjent (16.06.25).

ESMO og ASCO guidelines anbefaler mutasjonsanalyser (ESR1/PIK3CA/AKT/PTEN) av tumor/tumorceller som grunnlag for å velge mellom tilleggsmedikamentene elacestrant, capivasertib og alpelisib, til bruk sammen med endokrin behandling (Burstein et al., 2024; Curigliano et al.; Gennari et al., 2021). Foreløpig er kun [alpelisib innført i Norge](#), noe som p.t. gjør at PIK3CA mutasjonsanalyse er den som i dag gir behandlingsmessig konsekvens i våre sykehus.

INAVO120 studien som publiserte sine første resultater i 2024 (Turner et al., 2024), ble oppdatert med nye overlevelsesresultater på ASCO 2025. Studien testet kombinasjonen av PI3Kα hemmeren inavolisib, fulvestrant og palbociclib mot fulvestrant og palbociclib for pasienter som progrediserte under adjuvant behandling eller innen 12 mnd etter avsluttet adjuvant endokrin behandling. De oppdaterte resultatene visere 10 mnd bedring i median PFS og 7 mnd økning i totaloverlevelse (Jhaveri et al., 2025a). Denne behandling gir meget gode effekter på en pasientpopulasjon som er i spesielt høt risiko. Denne trippelkombinasjonen er nå godkjent av både FDA og EMA. [Medikamentet er under metodevurdering i Nye Metoder](#).

Spesielle forhold for HR positive/HER2 positive

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) (Johnston et al., 2009; Kaufman et al., 2009). Studiene mangler en arm med bare HER2 rettet behandling alene, noe som gir en viss usikkerhet i hva en oppnår med kombinasjonsbehandling. Resultatene fra studien kan likevel understøtte bruk av HER2-rettet behandling i kombinasjon med endokrin behandling. Slik behandling er oftest aktuelt etter «induksjon» med kjemoterapi + HER2-rettet behandling (se senere). Dette oppfattes som en behandlingsopsjon.

Palbociclib + endokrin behandling + trastuzumab-pertuzumab for HR+ HER2+ (etter «induksjon» med kjemoterapi + trastuzumab/pertuzumab) har i PATINA studien vist betydelig bedring av PFS (median 15 mnd) versus behandling uten palbociclib (Metzger et al., 2024). Publikasjonen avventes før endelig vurdering av denne behandlingsopsjonen.

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.

Anbefalt endokrin behandling av postmenopausale pasienter med metastaser

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

Under følger tabellarisk oversikt over behandlingsanbefalingene. I tillegg skisseres anbefalingene også i figuren under. Det er anført flere anbefalte behandlingsvalg i behandlingslinjene, da det ikke foreligger sikre data som tilsier at en spesiell behandlingsrekkefølge bør følges.

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

	Spesifikasjon	Medikament	Kommentar
Behandlings- linje 1	Dersom aromatasehemmer (AI) ikke ble benyttet i adjuvant eller metastaser ble påvist >12 mnd etter avsluttet AI behandling	Aromatasehemmer + CDK4/6 hemmer Alternativt kan fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer gis	Valg av CDK4/6 hemmer: de foreliggende resultater taler primært for valg av ribociclib eller abemaciclib fremfor palbociclib. Dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, begrenset sykdom og lavgradig biologi, eller eldre pasienter med behov for enkelt behandlingsopplegg, kan CDK4/6 hemmer avventes og heller benyttes i 2. linje
	Dersom AI ble benyttet i adjuvant situasjon med påvisning av metastaser under eller innen 12 mnd etter avsluttet adjuvant AI behandling	Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer	Dersom påvisning av metastaser under adjuvant behandling og aromatasehemmer (AI) har vært benyttet adjuvant men ikke i de siste 24 mnd før metastasetidspunkt kan det vurderes å benytte AI i kombinasjon med CDK4/6 hemmer på individuelt grunnlag.

	Behandlingsnaive pasienter	Aromatasehemmer + CDK4/6 hemmer el. Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer	
	Dersom det vurderes at CDK4/6 hemmer og alpelisib ikke er aktuell behandling i noen av behandlingslinjene og pas ikke har mottatt endokrin behandling tidligere	Aromatasehemmer, fulvestrant (500 mg) eller aromatasehemmer i kombinasjon med fulvestrant (250 mg)	Sekvensiell behandling (endokrin monoterapi) foretrekkes foran konkomitant behandling
Behandlings- linje 2+3	Dersom PIK3CA mutasjon påvises og letrozol + CDK4/6 hemmer er benyttet tidligere	Fulvestrant (500 mg) + alpelisib ^a	
	Dersom PIK3CA mutasjon påvises og fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer er benyttet tidligere	Aromatasehemmer + alpelisib ^a	Pasienter ble behandlet med letrozol i kombinasjon med alpelisib i Cohort B i ByLieve studien – endelige resultater fra denne cohort er ikke publisert men median PFS synes å være sammenlignbar med undergruppe av pasienter som fikk fulvestrant+alpelisib etter tidligere AI (Jacobson, 2022)
	Dersom AI ble benyttet uten CDK4/6 hemmer i tidligere behandlingslinje	Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer	Bør gis som 2. linjes behandling
	Dersom det ikke påvises PIK3CA mutasjon og fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer er benyttet tidligere	Exemestan + everolimus	
	Dersom det ikke påvises PIK3CA mutasjon og letrozol + CDK4/6 hemmer er benyttet tidligere	Exemestan eller fulvestrant + everolimus	Tamoxifen kan benyttes som alternativ til fulvestrant, men som sekundært valg basert på effektestimater
	Dersom morbiditet og/eller tolerabilitet ikke gjør kombinasjonsbehandling mulig, eller kombinasjonsbehandling ikke lenger er aktuelt	Aromatasehemmer, fulvestrant eller tamoxifen	Bruk det medikament som ikke tidligere er gitt. Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroidale 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
Behandlings- linje 4 og		Ett av de tidligere nevnte behandlingsvalg som ikke er	Vil være de primære valg

senere		benyttet	
		Megestrol Acetat	
		Østradiol	Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi

effektene av palbociclib, ribociclib og abemaciclib er sammenlignbare for PFS og oppfattes å være en klasseeffekt. Det foreligger forskjeller i rapportert effekt på totaloverlevelse mellom medikamentene, p.t. i favør av ribociclib og abemaciclib. Valg av medikament kan for øvrig vurderes ut ifra bivirkningsprofil og på individuelt grunnlag.

Vedrørende bruk av ribociclib: Behandling med ribociclib skal kun initieres ved QTcF <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.

Pasienter med BRCA1/2 mutert HR+ brystkreft som er endokrint behandlingsresistente/ikke er kandidater for endokrin behandling og hvor bruk av kjemoterapi ikke er ønskelig, kan vurderes for talazoparib (kfr 13.4.2). Dette er i tråd med oppdaterte ASCO guidelines (Burstin et al., 2021)

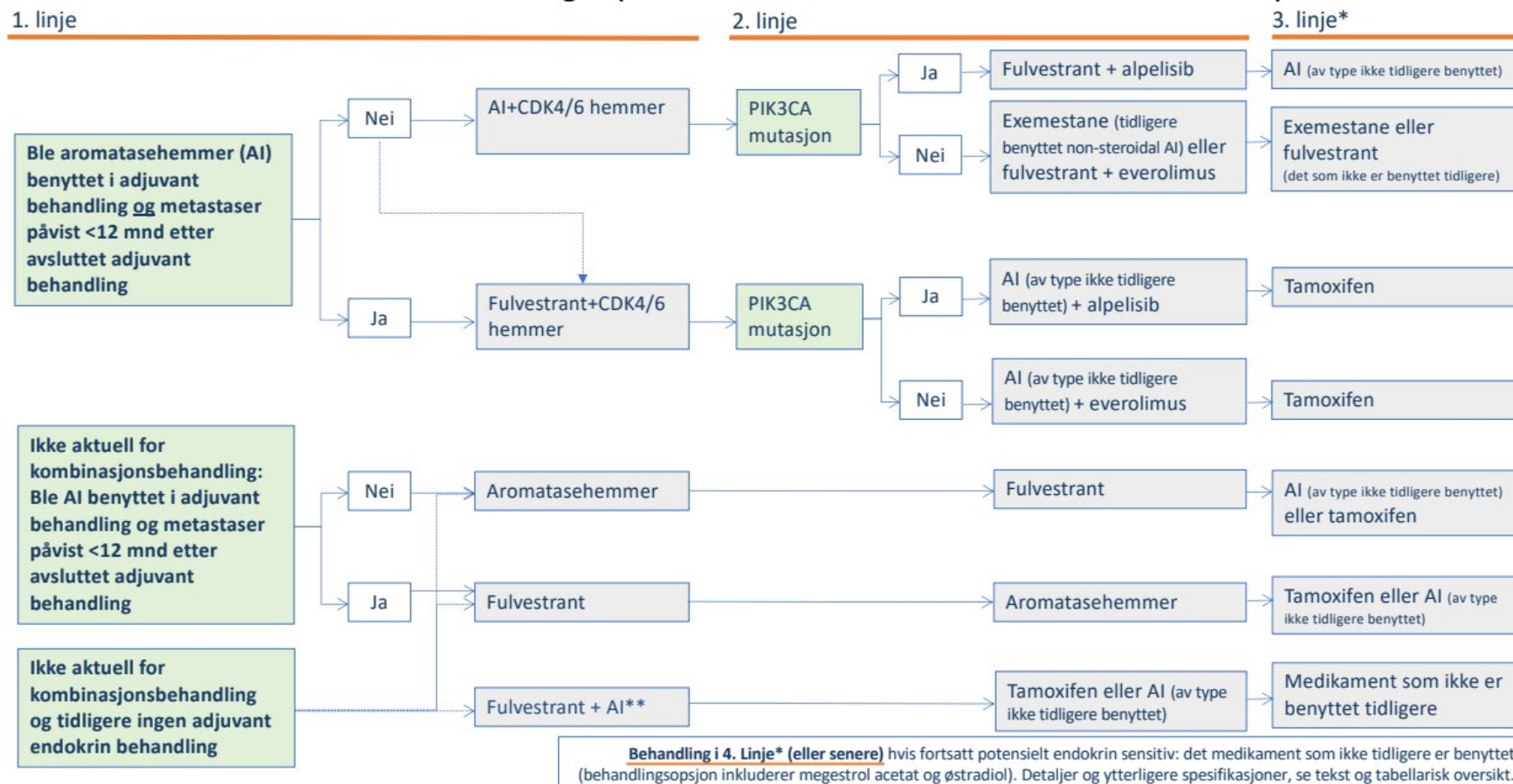
Alpelisib gir høy risiko for hyperglykemi. Det bør tas HBA1c før oppstart av behandlingen og oppstart og oppfølging gjøres i dialog med endokrinolog/etter plan anbefalt av endokrinolog.

Kontinuert CDK4/6 behandling ved progresjon. Det foreligger nå resultater fra 4 randomiserte studier som har testet videre bruk av CDK4/6 hemmere med endret endokrin behandling (hovedsakelig fulvestrant) ved progresjon. I to av studiene har palbociclib blitt videreført i begge linjer (PACE:90% av pasientene; PALMIRA: 100% av pasientene) (Llombart-Cussac et al., 2023; Mayer et al., 2023). Studiene viste ingen effekt på PFS ved å fortsette med CDK4/6 hemmer etter progresjon i 1. linje. I MAINTAIN studien ble palbociclib benyttet i 1. linje (84% av pasientene) mens pasientene ble skiftet til ribociclib i 2. linje (Kalinsky et al., 2023). Studien viste en forskjell i PFS på 2.5 mnd i favør av ribociclibarmen (HR 0.57 95% CI 0.39-0.85). Men for alle studiene var median PFS i armene som benyttet CDK4/6 hemmer i 2. linje lav (5.3 mnd MAINTAIN; 4.6 mnd PACE; 4.9 mnd PALMIRA). Resultatene kan tyde på at ribociclib kan gi tilleggseffekter etter palbociclib i 1. linje for noen pasienter, mens kontinuert behandling med samme CDK4/6 hemmer ikke viser effekt. På ASCO 2024 ble det presentert resultater fra fase 3 studien postMONARCH, som testet abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant versus fulestrant alene. Resultatene viste bedret PFS (HR 0.73 (0.57-0.95)) (Kalinsky et al., 2024). Subgruppeanalysene taler for at effekten primært er knyttet til pasienter som fikk palbociclib i første linje.

Kontinuert CDK4/6 behandling anbefales ikke på generelt grunnlag. Men for pasienter som progredierer på palbociclib i 1. linje og hvor annen type kombinasjonsbehandling er vanskeliggjort/mindre aktuelt kan kombinasjonsbehandling med ribociclib eller abemaciclib vurderes på individuelt grunnlag.

Veiledende oversikt over endokrin behandling av potensielt endokrin sensitiv HR+HER2- metastatisk brystkreft.

Veiledende oversikt for endokrin behandling av potensielt endokrin sensitiv HR+HER2- metastatisk brystkreft*



NBCG 16.11.22

*tidspunkt for overgang til kjemoterapi vurderes ut i fra respons på tidligere endokrin behandling og sykdomssituasjon

**Sekvensiell behandling (endokrin monoterapi) foretrekkes foran konkomitant behandling

Kilde: Norsk bryst cancer gruppe (2022) Copyright NBCG 2022. Gjengitt med tillatelse.

Medikamentell cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen. Introduksjonen av moderne systemisk behandling synes å ha økt overlevelsen hos pasienter med metastatisk sykdom. Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Onkolog bør ha ansvar for all cytostatikabehandling ved avansert brystkreftsykdom. I tråd med ASCO guidelines bør utgangspunktet være at et kjemoterapiregime gis inntil progresjon, dersom tolerert tilfredsstillende, da dette kan bedre overlevelsen. Men dette må balanseres mot toksisitet og livskvalitet. Korte pauser og fleksibilitet i behandlingsopplegget vurderes på individuelt grunnlag (Partridge et al., 2014).

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 (Gheri et al., 2005; Lord et al., 2004). Om det har noen betydning hvilken rekkefølge disse anvendes i, er usikkert. Det kan være forskjeller med hensyn til responsrate og tid til progresjon (TTP), men det er sjelden at dette oversettes til forlenget totaloverlevelse. I Norge, som i svært mange andre land, har man siden 80-tallet brukt anthracyklinholdige regimer som 1. linjes behandling. Men internasjonalt er det nå vanlig at HER2 positive pasienter får trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i første linje. For pasienter som har fått både antracycliner og taxaner i adjuvant med metastaser innen 12 måneder er det lite trolig at gjentatt bruk av noen av disse cytostatika være til nytte. Hos pasienter som har fått residiv mellom 12 og 24 måneder etter adjuvant behandling, er også forventningen om effekt begrenset. Dette tilsier at det er mest aktuelt å forsøke annen type cytostatika.

Ved trippel negativ brystkreft, metastatisk sykdom, viste TNT studien at carboplatin monoterapi gav betydelig bedre objektiv respons og lengre PFS enn behandling med docetaxel for pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon, mens det ikke var noen forskjell i effekt for øvrige trippel negative pasienter (Tutt et al., 2018).

Cardiotoksisitet og antracyklinbehandling

Ryberg og medarbeidere har kartlagt cardiotoksisitet, i forbindelse med bruk av epirubicin ved metastaser (Ryberg et al., 2008). Studien omfatter pasienter behandlet i Danmark mellom 1983 og 2003, og vil ikke direkte kunne avspeile dagens behandling av brystkreftpasienter, inkludert stråleterapi og hormonell behandling. Likevel påpeker den at blant annet alder, predisposisjon for hjertesykdom, hormonbehandling ved metastaser, påvirker risiko for utvikling av hjertesvikt innenfor de

neste 2.5 år. På grunnlag av disse resultatene bør presiseres følgende ved bruk av antracycliner ved metastaser:

Behov for kardial utredning og eventuell monitorering vurderes i tråd med hva som er beskrevet under **punkt 4.11.3**. Det anbefales årvåkenhet for hjertetoksisitet ved lengre tids bruk av antracyclin, og å ha lav terskel for å benytte Ekkokardiografi/sekundært MUGA i behandlingsoppfølging. 900 mg/m² epirubicin (550 mg doxorubicin) må oppfattes som en maksimal grense dersom ikke liposomalt doxorubicin benyttes, og den reelle faregrense kan avhenge av blant annet alder og predisposisjon for hjertesykdom.

Behandlingsanbefalinger: HER2 negative pasienter

Generelt: De primære behandlingsanbefalingene tar utgangspunkt i at pasienten ikke hadde tilbakefall under pågående adjuvant behandling eller hadde kort residivfritt intervall etter adjuvant behandling, - med det behandlingsregimet som foreslås. Dersom det er tilfelle vil annet alternativ medikament i samme linje eller påfølgende behandlingslinje benyttes.

1. linje behandling

Spesielle forhold for trippel negative:

Behandling med anti-PD-1/anti-PD-L1 hemmere i kombinasjon med kjemoterapi har vært testet i flere fase 3 studier. Hos pasienter med tidligere ubehandlet, metastatisk trippel negativ brystkreftsykdom og PD-L1 positiv status, viste resultater fra Impassion130 studien 7 måneders forlenget totaloverlevelse på behandling med nab-paklitaxel i kombinasjon med atezolizumab (anti-PD-L1 antistoff) sammenlignet med nab-paklitaxel og placebo (median 25 mnd versus 18 mnd). De 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 (Emens et al., 2021; Schmid et al., 2020). 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 (Miles et al., 2020). 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.*

KEYNOTE-355 studien viste effekt av PD-1 hemmeren pembrolizumab i 1. linje behandling av metastatisk trippel negativ brystkreft (Cortes et al., 2020). Pasienter med combined positive score (CPS) score ≥ 10 som fikk kjemoterapi sammen med pembrolizumab økte progresjonsfri overlevelse fra 5.6 til 9.7 mnd. Totaloverlevelsen ble forlenget med 7 måneder (fra median 16 mnd til 23 mnd) (Cortes et al., 2022). Subgruppeanalyser tyder på at effekten av bruk av medikamentet er sikrest ved kombinasjon med paklitaxel eller nab-paklitaxel, sammenlignet med gemcitabine/carboplatin, samt hos pasienter som er behandlingsnaive eller hvor det er ≥ 12 mnd residivfritt intervall.

Som følge av resultatene fra disse studiene anbefales en av følgende til pasienter med metastatisk trippel negativ brystkreft i første linje som tilfredsstiller kriteriene under:

- behandling med nab-paklitaxel (100 mg/m² ukentlig 3 av 4 uker, 28 dagers syklus) i kombinasjon med atezolizumab (840 mg hver 2. uke)
- behandling med pembrolizumab (200 mg hver 3. uke) i kombinasjon med primært paklitaxel (90 mg/m² ukentlig 3 av 4 uker, 28 dagers syklus) eller nab-paklitaxel (100 mg/m² ukentlig 3 av 4 uker, 28 dagers syklus), sekundært gemcitabine/carboplatin (1000 mg/m² gemcitabine og carboplatin AUC2 ukentlig 2 av 3 uker, 21 dagers syklus).

Kriterier for bruk av PD-L1/PD1 hemmer:

- tidligere ikke mottatt adjuvant kjemoterapi eller avsluttet adjuvant kjemoterapi (med eller uten taxaner) for ≥ 6 -12 måneder siden. Inklusjonskriteriene i Impassion130 (≥ 12 mnd) og KEYNOTE-355 (≥ 6 mnd) er forskjellige. I KEYNOTE-355 inkluderte tidsperioden uten kjemoterapi eventuelt bruk av adjuvant capecitabine (etter neoadjuvant kjemoterapi). I Impassion130 er det ingen informasjon knyttet til bruk av adjuvant capecitabine. For pasienter hvor det er gått < 12 måneder fra avsluttet capecitabine aksepteres også å kunne gi atezolizumab.
- egnet til å motta slik behandling
påvist ≥ 1 % PD-L1 positive immunceller i tumor (ved atezolizumab) eller CPS ≥ 10 (ved pembrolizumab)

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 PD-L1/PD-1 hemmer kan man også benytte arkivmateriale (fra primærtumor). Ved immunfarging for PD-L1 er det viktig at benyttes riktig (og validert) antistoff og metode til det medikament som benyttes, 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). Ventana PD-L1 (SP142) Assay benyttes for atezolizumab. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay benyttes for pembrolizumab.

Alle andre (eller for trippel negative hvor behandling med PD1/PD-L1 hemmer 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
- Pasienten har ikke kimcelle BRCA 1/2 mutasjon

Følgende antracyklinholdige regimer vurderes som mest aktuelle:

1. EC60 (epirubicin 60 mg/m² + cyklofosfamid 600mg/m²) (Conte et al., 2000; Esteva et al., 2001; Lopez et al., 1989)
2. Epirubicin monoterapi (20–25 mg/m² eller 40 mg fiksert dose ukentlig eller 80–100 mg/m² hver 3. uke) (Fountzilias et al., 1997)
3. Lavdose doxorubicin (15–20 mg/m² eller 20 mg fiksert dose ukentlig) (Aas et al., 1996; Gundersen et al., 1994; Gundersen et al., 1986)
4. Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (Robert et al., 2004). Dosering: 40–50 mg/m² i.v. hver 28. dag.

5. Non-pegylert liposomalt doxorubicin (Batist et al., 2001; Chan et al., 2004; Harris et al., 2002).
Dosering 60–75 mg/m² 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 (Harris et al., 2002; O'Brien et al., 2004; van Dalen et al., 2010). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (Safra et al., 2000).

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.

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 antracycliner 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 (Carrick et al., 2009).

Hvis pasienten (ikke BRCA mutert) har fått antracyklinholdig adjuvant/neoadjuvant behandling (uten taxan) < 12 måneder tidligere anbefales bruk av taxaner.

Følgende taxanregimer er aktuelle. Valget kan være avhengig av funksjonstilstand, toksisitet, alder eller andre faktorer:

- Docetaxel monoterapi 75–100 mg/m² hver 3. uke
Docetaxel 100 mg/m² hver 3 uke har gjennom to fase III studier dokumentert bedret TTP enn annen 2. linjes kjemoterapi (Nabholtz et al., 1999; Sjöström et al., 1999).
- Paclitaxel 80 mg/m² ukentlig (Eniu et al., 2005; Luck et al., 2002; Wist et al., 2004b)
Ukentlig paclitaxel i doser på 80–100 mg/m² har i flere fase-II studier viste høye responsrater, men nivå 1 evidens finnes ikke. En norsk fase II studie med ukedose paclitaxel i 1. linje har vist responsrate på 39.4 % og clinical benefit på 66.7 %. Docetaxel® (docetaxel) 35 mg/m² ukentlig (6 av 8 uker) (Eniu et al., 2005). 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 (Gradishar et al., 2009), mens en annen studie viste bedre effekt enn paclitaxel hver 3. uke (Gradishar et al., 2005). Derimot har en nylig studie ikke vist bedre effekt enn ukentlig paclitaxel (trend mot inferiort), men mer toksisitet (Rugo et al., 2015). Doseringen er 260 mg/m² i.v. hver 3 uke over 30 min., eller 125 mg/m² over 30 min dag 1, 8 og 15 (4 ukers syklus). Sistnevnte dosering er nå vanligst.

Hvis pasienten (ikke BRCA mutert) har fått både antracyklinholdig adjuvant/neoadjuvant behandling og taxan for < 12 måneder siden, se «2. linjes behandling».

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/m² hver 3. uke (se 1. linje behandling).
- Paclitaxel 80 mg/m² ukentlig (se 1. linje behandling).
- Docetaxel 35 mg/m² ukentlig (6 av 8 uker) (se 1. linje behandling).
- Albuminbundet paclitaxel (se 1. linje behandling).

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

- Capecitabine 1000–1250 mg/m² x 2 dag 1–14 hver 21. dag (Blum et al., 2001; Lee et al., 2004; Wist et al., 2004a). Capecitabine har i flere 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.

En studie som ble presentert på ASCO2023 (Khan et al., 2023) hvor fiksert dose capecitabine 1500 mg x 2 i 7 dager etterfulgt av 7 dagers pause ble sammenlignet med standard dosering 1250 mg/m² x 2 dag 1–14 hver 21. dag, viste ingen forskjell i PFS eller totaloverlevelse. Denne doseringen er en behandlingsopsjon når capecitabine skal benyttes, spesielt ved tolerabilitetsutfordringer.

- Vinorelbine 25–30 mg/m² ukentlig eller (25)/30–35 mg/m² dag 1 og dag 8 hver 3. uke (Papaldo et al., 2006), eller peroral vinorelbine (60 mg/m² ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m² 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/m² dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus). EMBRACE studien randomiserte pasienter som hadde gjennomgått flere behandlingslinjer, inkludert antracykliner og taxaner, mellom eribulin og «physicians treatment choice». Resultatene viste signifikant økt overlevelse for pasienter som fikk eribulin (2.5 mnd økt median overlevelse) (Cortes et al., 2011). 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) (Kaufman et al., 2015). 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).

Vurdering av sacituzumab-govitecan for trippel negative, se under.

Hvis docetaxel/capecitabine blir benyttet i 1. linje

- Vinorelbine 25–30 mg/m² ukentlig, eller (25)/30–35 mg/m² dag 1 og dag 8 hver 3. uke (Papaldo et al., 2006), eller peroral vinorelbine (60 mg/m² ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m² ukentlig).
- Eribulin 1.23 mg/m² dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus).

3. linje behandling

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

- Capecitabine 1000–1250 mg/m² x 2 dag 1–14 hver 21. dag.
- Vinorelbine 25–30 mg/m² ukentlig, eller (25)/30–35 mg/m² dag 1 og dag 8 hver 3. uke (Papaldo et al., 2006), eller peroral vinorelbine (60 mg/m² ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m² ukentlig).
- Eribulin 1.23 mg/m² dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus), se ovenfor.
- Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. dag 1, 8 og 15. 28 dagers syklus (Brodowicz et al., 2000).

Vurdering av sacituzumab-govitecan for trippel negative, se under.

Det finnes en rekke andre regimer i litteraturen som det ikke er 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 (Loesch et al., 2008; O'Shaughnessy et al., 2011; Yardley et al., 2008). Utover bruk av carboplatin for BRCA mutasjonsbærere i 1. linje, kan denne behandlingsopsjon være til nytte ved trippel negativ mammacancer. Monoterapi er vanligvis er å foretrekke ved metastatisk brystkreft, slik at det primært anbefales bruk av carboplatin AUC6 hver 3. uke.

Andre behandlingmuligheter spesielt rettet mot trippel negative pasienter

Sacituzumab govitecan

Antistoff-kjemoterapikonjugater har nå også blitt testet ved trippel negativ brystkreft. Sacituzumab govitecan består at et antistoff mot Trop-2, som er et membranprotein uttrykt på mange trippel negative brystkreftceller, og govitecan, som er en topoisomerase I-hemmer. Medikamentet ble i ASCENT studien sammenlignet mot standard kjemoterapi for pasienter med trippel negativ metastatisk brystkreft som har mottatt 2 eller flere kjemoterapiregimer, spesifisert til progresjon på minimum 2 tidligere kjemoterapiregimer inkludert bruk av taxan, hvorav et av medikamentene må ha vært benyttet i metastatisk situasjon; hvis kun ett av medikamentene er benyttet i metastatisk situasjon må residivet ha inntruffet innen 12 mnd etter bruk av

(neo)adjuvant kjemoterapi) (Bardia et al., 2024c). De endelige resultatene viste at sacituzumab govitecan (10 mg/kg i.v. dag 1 + dag 8 q3w) økte objektiv responsrate fra 5 til 35%, bedret progresjonsfri overlevelse fra median 1.7 til 4.8 mnd (hele populasjonen), og økte totaloverlevelse fra 6.9 til 11.8 mnd. Effekten var tydelig både ved 2-3 og flere enn 3 tidligere behandlingslinjer. Sacituzumab govitecan ble godkjent i [Nye Metoder juni 2023](#). Medikamentet anbefales som behandling av trippel negative pasienter etter bruk av antracyklin og taxan i 2. linje og senere, i tråd med ASCENT studien og slik det fremkommer i avsnittet "Skjematisk oversikt fra NBCG over cytostatisk behandling av metastaser" nedenfor.

De første resultatene er publisert fra ASCENT-03 studien, hvor sacituzumab govitecan ble gitt i 1. linje for pasienter som ikke kan motta behandling med PD-(L)1 hemmer (Cortés et al., 2025). Studien viste at sacituzumab govitecan ga 3 mnd bedre progresjonsfri overlevelse enn kjemoterapi (paklitaxel/nab-paklitaxel eller gemcitabine i kombinasjon med carboplatin). Pasienter som responderte hadde median 5 mnd lenger effekt med sacituzumab govitecan. Resultater for totaloverlevelse er umodne. Studien tillot cross-over ved progresjon. Vi vet foreløpig ikke om bruk av sacituzumab govitecan i 1. linje er bedre enn dagens bruk i 2. linje, dersom pasientene vurderes å kunne motta behandlingen i 2. linje.

Datopotamab deruxtecan

TROPION -Breast02 studien ble presentert på ESMO 2025 og testet sammenlignet bruk av datopotamab deruxtecan med standard kjemoterapi i 1. linje for pasienter som i likhet med ASCENT-03 ikke kunne motta behandling med PD-(L)1 hemmer (Dent et al., 2025). Studien inkluderte også pasienter som ikke hadde sykdomsfritt intervall etter adjuvant behandling. Studien viste 5.3 mnd bedring i progresjonsfri overlevelse, og en tilsvarende bedring i totaloverlevelse. Men i motsetning til ASCENT-03 studien ble ingen cross-over tilbudt i studien. Vi vet på samme måte som ASCENT-03 nevnt over, ingenting om bruk av denne behandlingen i 1. linje sammenlignet med sacituzumab govitecan i 2. linje. Datopotamab-deruxtecan er ikke godkjent for indikasjonen i EMA.

Andre behandlingsmuligheter for HR+HER2- pasienter

Sacituzumab govitecan har også vært testet i den randomiserte fase 3 studien TROPICS-02 hvor pasienter ble randomisert mellom Sacituzumab govitecan og kjemoterapi etter tidligere behandling med minst ett endokrint regime, CDK4/6 hemmer og 2-4 kjemoterapiregimer i metastatisk situasjon. Nylig er de avsluttende resultater publisert. Studien viste at median totaloverlevelse økte fra 11.2 mnd til 14.4 mnd (HR 0.79 95% CI 0.65-0.96) (Rugo et al., 2023). I tillegg viser helt nylige resultater fra EVER studien, som inkluderte pasienter i samme behandlingssituasjon, en bedring i totaloverlevelse på median 6 mnd (Xu et al., 2024). Det er således klar nytteeffekt av saci-govi og behandlingen er spesielt interessant for pasienter som ikke kan tilbys T-DXd, dvs HER2 neg («no low») pasienter. [Behandlingen er foreløpig ikke innført i Nye Metoder](#).

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/eller 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 (Robson et al., 2017; Robson et al., 2019). Tilsvarende har EMBRACA studien vist en forlengelse i progresjonsfri overlevelse på 3 mnd for talazoparib, men ingen signifikant forskjell i totaloverlevelse (Litton et al., 2020; Litton et al., 2018).

Anbefaling: Olaparib og talazoparib anbefales som alternativ til standard kjemoterapi, dersom pasientene tidligere har fått anthracyklin og/eller taxanbehandling (og endokrin terapi dersom de er hormonreseptorpositive HER2 negative) og enten har respondert på platinum cellegift (og fremdeles oppfattes som platinum-sensitive) eller platinum ikke gis pga kontraindikasjoner/intoleranse. *Bruk av Talazoparib er godkjent av Beslutningsforum og kan benyttes i tråd med dette.*

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.

Pasienter med HR+ brystkreft som er endokrint behandlingsresistente/ikke er kandidater for endokrin behandling og hvor bruk av kjemoterapi ikke er ønskelig, kan vurderes for talazoparib/olaparib. Dette er i tråd med oppdaterte ASCO guidelines (Burstein et al., 2021) .

HER2-low pasienter

Antistoff-kjemoterapi konjugatet trastuzumab-deruxtecan (irinotecanlignende kjemoterapi) ble testet i DestinyBreast04 studien som ble publisert juli 2022. Pasienter med HER2 IHC 1+ eller 2+ (ISH negative) som var endokrin resistente (hvis ER+) og som hadde gjennomgått 1-2 linjer med kjemoterapi (for både ER+ og ER-) ble randomisert til behandling med trastuzumab deruxtecan eller kjemoterapi besluttet av behandlende lege. Denne studien viste en betydelig bedring i både progresjonsfri overlevelse (HR 0.50) og totaloverlevelse (HR 0.64) med median overlevelse forlenget med 6.6 mnd (Modi et al., 2022; Moy et al., 2022). ASCO anbefaler bruk av trastuzumab-deruxtecan for HER2 lav pasienter som har motatt minst en linje kjemoterapi i metastatisk situasjon.

Behandlingen er nå godkjent av Beslutningsforum.

Tilsvarende anbefales det å benytte trastuzumab-deruxtecan til pasienter med HER2 lav status, dersom de har fått tidligere behandling med minst ett behandlingsregime som inkluderer kjemoterapi. Ved hormonreseptor negativ status vil i utgangspunktet antistoff-kjemoterapi konjugatet sazutuzumab govitecan (se tidligere) være det primære valg da dokumentasjonsgrunnlaget for denne behandling foreløpig er bedre for denne pasientgruppen.

DESTINY-Breast06 studien, som inkluderte HR+ pasienter med HER2 low og ultralow status som ikke har mottatt kjemoterapi i metastatisk situasjon, viste 5.1 mnd bedring i progresjonsfri overlevelse. Resultater for totaloverlevelse er umodne (Bardia et al., 2024b).

Resultater fra de studiene som er rapportert til i dag kan støtte bruk av T-Dxd både i 1. og 2./3. linje. Men T-Dxd hadde mer toksisitet enn «treatment of physician's choice» i DESTINY-Breast06 og p.t. ingen sikre totaloverlevelsedata. Samtidig er det meget overbevisende totaloverlevelse ved bruk i 2./3. linje. Dette taler for at T-Dxd fortsatt bør anbefales primært i 2./3. linje (som nå). I individuelle tilfeller kan T-Dxd vurderes i 1. linje.

Det var samsvarende effekter hos HER2 ultralow populasjon i DESTINY-Breast06. Dette var et eksplorativt endepunkt og gir ikke grunnlag for generell anbefaling.

Sekvensiell behandling med trastuzumab-deruxtecan og sacituzumab govitecan?

Det foreligger ingen randomiserte kontrollerte studier som gir informasjon om mulig bruk av sekvensiell behandling med trastuzumab-deruxtecan og sacituzumab govitecan. Antistoffene er rettet mot forskjellige antigener (HER2 og TROP2). Det er publisert flere real world studier som rapporterer effektene av sekvensiell bruk (Sledge et al., 2025; Tarantino et al., 2025a; Tarantino et al., 2025b). Konklusjonen så langt er at sekvensiell bruk er usikker og «linje 2» er per nå ikke bedre enn alternativ kjemoterapi.

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 hjertetoksisitet, benyttes derfor senere i behandlingslinjene.

Generelt: De primære behandlingsanbefalingene tar utgangspunkt i at pasienten ikke hadde tilbakefall under pågående adjuvant behandling eller hadde kort residivfritt intervall etter adjuvant behandling, - med det behandlingsregimet som foreslås. Dersom det er tilfelle vil annet alternativ medikament i samme linje eller påfølgende behandlingslinje benyttes.

Da HER2-rettet behandling kan påvirke hjertefunksjonen er det anbefalt kardial utredning før oppstart og under slik behandling i tråd med hva som er beskrevet under **punkt 4.11.3.**

1. linjes behandling

Hvis tumor er HER2 positiv, bør første linjes behandling være trastuzumab og pertuzumab i kombinasjon (Gasparini et al., 2007; Marty et al., 2005; Slamon et al., 2001). CLEOPATRA studien, som randomiserte HER2 positive pasienter mellom docetaxel (75 mg/m²/3qw + trastuzumab/3qw og docetaxel + trastuzumab + pertuzumab 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 (Baselga et al., 2012b; Swain et al., 2013). De endelige resultatene viste en 15.7 måneders økning i

median totaloverlevelse (Swain et al., 2015). 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 (Giordano et al., 2014).

Det anbefales vanligvis følgende behandling for HER-2 positive:

- Primært taxan (paklitaxel 80 mg/m² ukentlig eller q3w docetaxel 75–80 mg/m² + q3w trastuzumab (s.c. 600 mg eller i.v. 6 mg/kg etter loadingdose 8 mg/kg) + q3w pertuzumab (s.c. 600 mg etter 1200 mg loadingdose (Tan et al., 2021) eller i.v. 420 mg etter loading dose 840 mg) hver 3. uke

Det kan vurderes overgang til trastuzumab + pertuzumab vedlikeholdsbehandling dersom sykdomskontroll men ikke tilfredsstillende tolerabilitet av taxan, eller meget god respons og ønske om å deeskalere behandlingen.

- Hos pasienter hvor bruk av taxaner ikke er mulig eller ønskelig å benytte, kan trastuzumab og pertuzumab gis i kombinasjon med eribulin. I JBCRG-M06/EMERALD studien som ble presentert på ASCO 2024 viste denne kombinasjonen «non-inferiority» (med samme PFS) som trastuzumab og pertuzumab i kombinasjon med taxan (Yamashita et al., 2025; Yamashita et al., 2024). Et annet alternativ er å gi vinorelbine (25)/30–35 mg/m² dag 1+dag 8/hver 3. uke sammen med trastuzumab og pertuzumab. Dokumentasjon for tilleggseffekt av pertuzumab ved slik behandling er imidlertid svak.
- Dersom ikke pertuzumab tolereres kan behandling videreføres med kjemoterapi i kombinasjon med kun trastuzumab (Andersson et al., 2011; Chan et al., 2006; Gasparini et al., 2007; Marty et al., 2005; Papaldo et al., 2006; Slamon et al., 2001)

Hvis det er indikasjon for kjemoterapi+pertuzumab+trastuzumab og pasienten ikke vurderer å kunne motta kjemoterapi som følge av toksisitet/komorbiditet/skrøpelighet, kan man ved hormonreseptor positiv, HER2 positiv sykdom kombinere pertuzumab+trastuzumab med endokrin behandling (primært AI), som har vist forbedret progresjonsfri overlevelse i forhold til trastuzumab og endokrin behandling (Rimawi et al., 2018).

Huober et al. rapporterte resultater fra en studie som randomiserte pasientene mellom pertuzumab/trastuzumab uten kjemoterapi versus pertuzumab/trastuzumab i kombinasjon med paklitaxel eller vinorelbine ≥ 4 mnd etterfulgt av pertuzumab/trastuzumab som vedlikeholdsbehandling, etterfulgt av T-DM1 ved progresjon (for begge armene). Både ER positive og ER negative pasienter var inkludert. Median progresjonsfri overlevelse på første linjes behandling var 8.4 mnd (uten kjemoterapi) versus 23.3 mnd (med kjemoterapi), men det var ikke markert forskjell i totaloverlevelse (Huober et al., 2023). Bivirkningsnivået var lavere uten kjemoterapi. Resultatene støtter bruk av pertuzumab/trastuzumab som monoterapi der pasientene ikke kan motta tradisjonell kjemoterapi.

Hvis sykdomssituasjon, allmenntilstand, alder, forventet tolerabilitet eller pasientpreferanse ytterligere deeskalering av behandlingen, kan også trastuzumab monoterapi vurderes, men sannsynligheten for effekt av slik monoterapi er betydelig

mindre enn ved kombinasjon med kjemoterapi og pasienten bør følges tett (Vogel et al., 2002).

Videre HER2-rettet behandling

T-DM1

Antistoff-kjemoterapi konjugatet trastuzumab-emptasine (T-DM1) gitt i hovedsak i 2. og 3. (eller senere) linje viste i EMILIA studien bedret progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i forhold til lapatinib+capecitabine (Verma et al., 2012). Videre viste TH3RESA studien at bruk av T-DM1 etter tidligere bruk av både trastuzumab og lapatinib ga bedret progresjonsfri overlevelse sammenlignet med «physicians choice» (Krop et al., 2014). Disse studiene underbygger sterkt grunnlaget for å benytte T-DM1 i 2. eller 3. linjes behandling.

Trastuzumab deruxtecan

Antistoff-kjemoterapi konjugatet trastuzumab-deruxtecan (irinotecanlignende kjemoterapi) har vist meget overbevisende effekter etter behandling med T-DM1 hos HER2+ metastatisk brystkreftpasienter. Modi et al viste i en enarmet studie en responsrate på 60% etter flere HER2-rettede behandlingslinjer (Modi et al., 2020). Progresjonsfri overlevelse var på hele 16.2 mnd (senere oppdatert til 19.4 mnd, ESMO2021). Dette er overbevisende resultater, selv om studien ikke inkluderte kontrollarm eller sammenligning mot tucatinib-kombinasjonen (se over). Resultater fra DESTINY-breast03 studien, hvor pasientene ble randomisert til behandling med T-DM1 eller trastuzumab deruxtecan, viste svært stor forskjell i progresjonsfri overlevelse i favør av trastuzumab deruxtecan (HR 0.28 95% CI 0.22-0.37) med median progresjonsfri overlevelse som ennå ikke er nådd (Cortes et al., 2021; Cortés et al., 2022). Oppdaterte overlevelsesanalyser ble publisert nylig som viser median PFS forskjell på 22 måneder (28.8 vs 6.8 mnd), og betydelig bedring i totaloverlevelse hvor median ikke er nådd (HR 0.64 95% CI 0.47-0.87) (Hurvitz et al., 2023). På SABCS2021 ble det også presentert en eksplorativ subgruppeanalyse for pasienter med CNS metastaser hvor median progresjonsfri overlevelse ved bruk av trastuzumab-deruxtecan var 15 mnd (mot 3 mnd med T-DM1) (Hurvitz et al., 2022). Trastuzumab deruxtecan er primært behandlingsvalg etter progresjon på trastuzumab/pertuzumab. Medikamentet ble godkjent av Beslutningsforum til bruk fra 15.11.22.

Destiny Breast02 studien rapporterte nylig median 12.7 mnd bedring i totaloverlevelse ved T-DXd etter T-DM1, sammenlignet med treatment of physician's choice (HR 0.66 95% CI 0.50-0.86). Bedring i progresjonsfri overlevelse var 10.9 mnd (André et al., 2023). Dette betyr at behandlingen er anbefalt også for de pasienter som er behandlet med T-DM1 etter progresjon på trastuzumab/pertuzumab.

Nylig er også resultater fra fase 3b/4 studien DESTINY Breast12 publisert. Denne studien bekreftet den meget gode effekten av medikamentet, og viste videre 61.6% 12 mnd progresjonsfri overlevelse hos pasienter med CNS metastaser (med 58.9% CNS PFS, 62.3% ORR) (Harbeck et al., 2024).

Man må være obs på at trastuzumab-deruxtecan kan gi mer alvorlige pneumonitter og pasientene må observeres nøye for slike symptomer.

Tucatinib

Kombinasjonen av tucatinib+trastuzumab+capecitabine har vist å gi bedre progresjonsfri overlevelse (2.2 mnd) og totaloverlevelse (4.5 mnd) hos HER2+ metastatisk brystkreftpasienter sammenlignet med trastuzumab+capecitabine (etter bruk av pertuzumab og T-DM1) (Murthy et al., 2020). Studien viste også klar effekt hos pasienter med hjernemetastaser. Tucatinib ble innført av Beslutningsforum til bruk fra 01.11.22. Det ble nylig rapportert oppdaterte eksplorative analyser fra studien med fokus på pasienter med hjernemetastaser. Resultatene viser at det var 6.3 mnd økning av median overlevelse hos pasienter med aktive hjernemetastaser. I tillegg var totaloverlevelsen 9.1 mnd lenger for pasienter som fikk tucatinib (vurdert i hele populasjonen) (Lin et al., 2023). Medikamentet anbefales til pasienter som tidligere har gjennomgått behandling med minst to anti-HER2 rettede behandlingsregimer tidligere, i tråd med skjematisk oversikt i 13.4.4. Tucatinib 300 mg x 2, gis i kombinasjon med capecitabine 1000 mg/m² x 2 14/21 dager og trastuzumab i standard dosering.

Annen kjemoterapi i kombinasjon med HER2-rettet behandling

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 (von Minckwitz et al., 2009).

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 (Geyer et al., 2006). I tillegg har lapatinib vist effekt i monoterapistudier etter tidligere trastuzumab. Det er også vist effekter hos pasienter med hjernemetastaser. Medikamentet er nå avregistrert, og dersom aktuell bruk må det søkes om innkjøp med registreringsfritak.

Det finnes også en rekke mindre studier som har vist nytte av å benytte andre typer kjemoterapeutikum i kombinasjon med HER2-rettet behandling.

Rebehandling med pertuzumab (i kombinasjon med trastuzumab og annen kjemoterapi)

Det er publisert resultater fra en studie som sammenlignet rebehandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab + kjemoterapi, med trastuzumab + kjemoterapi (Yamamoto et al., 2025). Pasientene i studien hadde i tillegg til tidligere trastuzumab og pertuzumab også fått T-DM1, men ikke T-Dxd. Det ble vist betydelig effekt på totaloverlevelse (median 9.7 mnd) ved å legge til pertuzumab. Rebehandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab + kjemoterapi er en behandlingsopsjon etter behandling med T-Dxd, T-DM1 og tucatinib/capecitabine/trastuzumab.

Følgende behandlingsvalg foreligger ved 2. og videre linjers behandling (uten resistens for HER2-rettet behandling):

- Primært bør trastuzumab deruxtecan (5.4 mg/kg i.v. q3w) benyttes i 2. linje. Medikamentet kan også benyttes i senere linjer.
- Etter progresjon på trastuzumab deruxtecan finnes foreløpig ikke data som kan gi grunnlag for klar anbefaling om den foretrukne neste linjes behandlingsvalg, men følgende er mest aktuelle:
 - tucatinib 300 mg p.o. x 2 daglig + trastuzumab (q3w) + capecitabine (14/21 dager syklus) (spesielt ved CNS metastaser)
 - T-DM1 (3.6 mg/kg) hver 3. uke
- Hvis de over nevnte medikamentene er benyttet eller ikke er tilgjengelige/aktuelle, er følgende behandlingsregimer aktuelle:
 - Vinorelbine p.o./i.v. + trastuzumab s.c./i.v. +/- pertuzumab s.c./i.v.
 - Capecitabine p.o. + trastuzumab s.c./i.v. +/- pertuzumab s.c./i.v.
 - Capecitabine p.o. + lapatinib 1250 mg po x 1 daglig*
 - Kombinasjon av HER2-rettet behandling (trastuzumab s.c./i.v. +/- pertuzumab s.c./i.v.) og andre cytostatika med dokumentert effekt ved brystkreft, kan også vurderes
 - Trastuzumab s.c./i.v. + lapatinib, men denne behandling gir lavere respons enn kjemoterapi i kombinasjon med HER2-rettet behandling

*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 (Saura et al., 2020) 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 et alternativ til lapatinib + capecitabine for pasienter som ønsker et rent peroralt regime, men det er sannsynligvis mer bivirkninger enn med capecitabine + trastuzumab.*

- MonarchHER studien (Tolaney et al., 2020) 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.

Behandling hos pasienter som er resistente mot HER2-rettet behandling

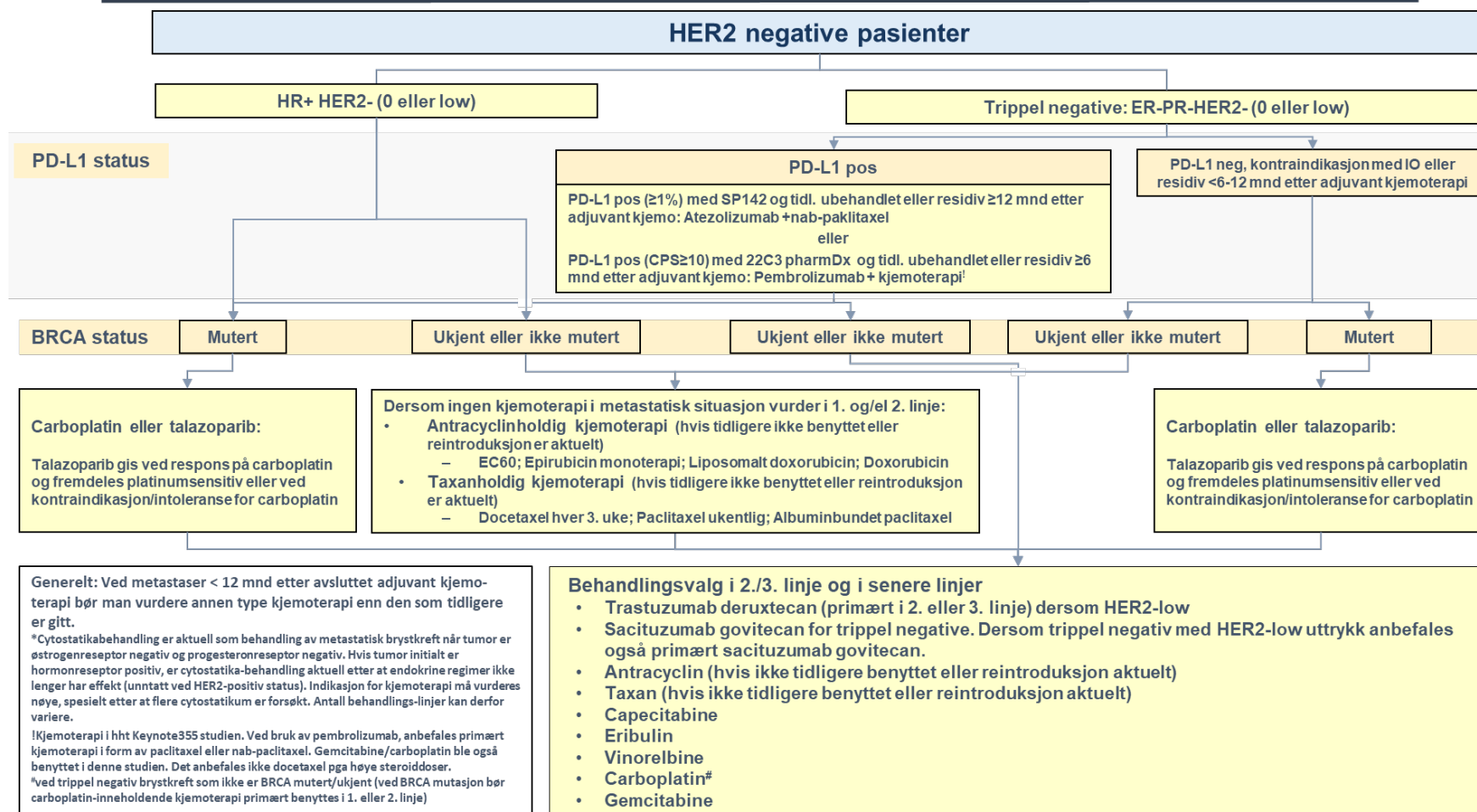
- Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (Robert et al., 2004). Dosering: 40–50 mg/m² i.v. hver 28. dag.
- Non-pegylert liposomalt doxorubicin (Batist et al., 2001; Chan et al., 2004; Harris et al., 2002). Dosering 60–75 mgm² i.v. hver 21. dag

Liposomalt doxorubicin har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (O'Brien et al., 2004; van Dalen et al., 2010). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (Safra et al., 2000).

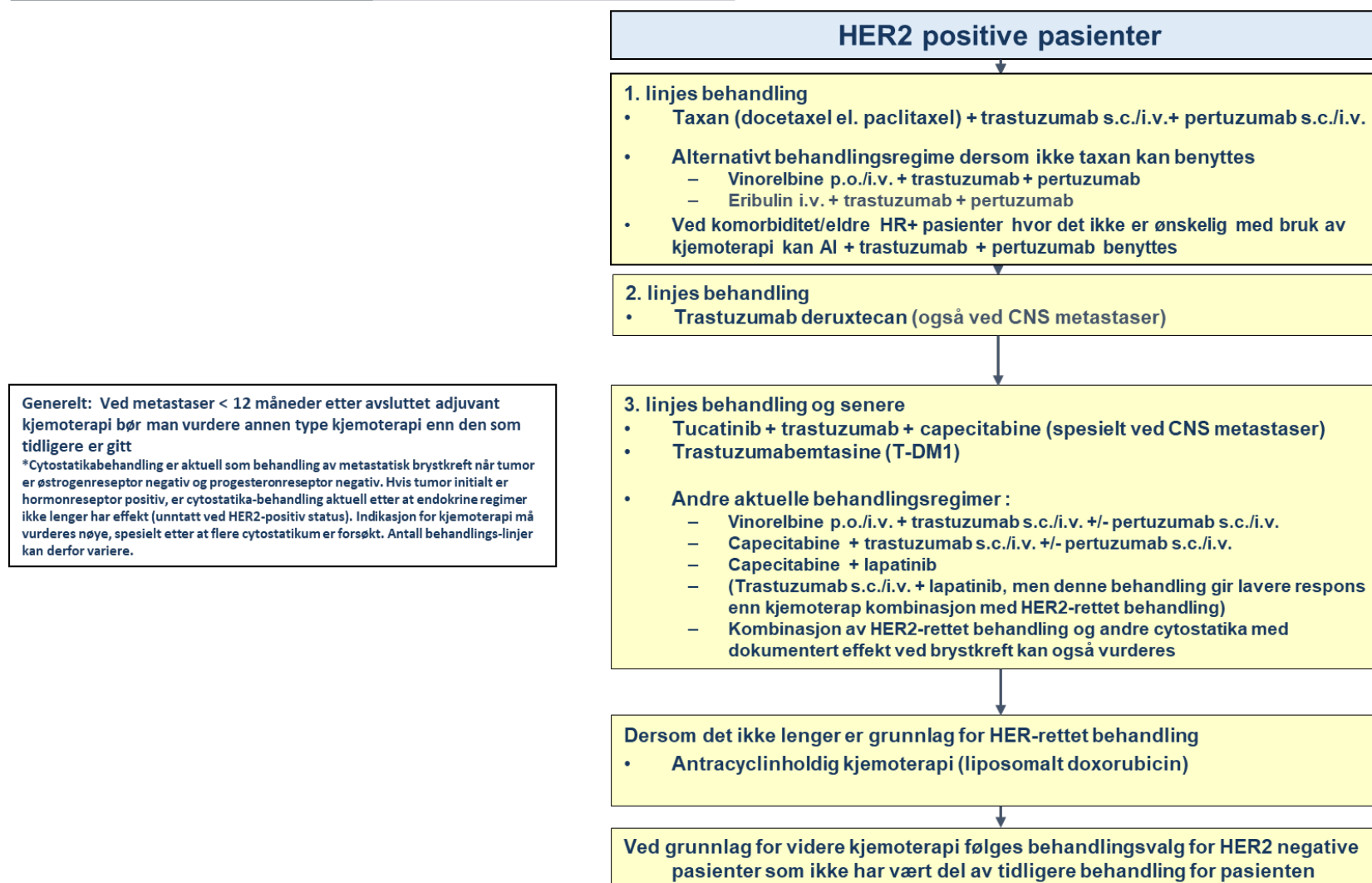
Liposomalt doxorubicin kan ha spesiell nytte der hvor det er viktig å ta hensyn til hjertetoksisitet på grunn av alder, predisposisjon for hjertesykdom, ved høye kumulative doser og ved HER2 positiv sykdom.

Skjematisk oversikt over cytostatisk behandling av metastaser

Retningslinjer for CYTOSTATISK BEHANDLING AV METASTATISK/AVANSERT BRYSTKREFT*



Retningslinjer for CYTOSTATISK BEHANDLING AV METASTATISK/AVANSERT BRYSTKREFT*



Kilde: Norsk bryst cancer gruppe (2024) Copyright NBCG 2024. Gjengitt med tillatelse.

Utgangspunkt for dosering av ikke-hormonell medikamentell behandling ved metastaser

Medikament	Dosering	Anmerkning
Atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel	Atezolizumab 840 mg/m ² i.v. hver 2. uke + nab-paklitaxel 100 mg/m ² i.v. ukentlig 3 av 4 uker	
Capecitabine	Capecitabine 1000(-1250) mg/m ² p.o. x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag	
Carboplatin	Carboplatin AUC5-6 i.v. hver 3. uke (eller AUC 1.5-2 hver uke)	
EC60	Epirubicin 60 mg/m ² i.v. + cyklofosamid 600mg/m ² i.v. hver 3. uke	
Epirubicin	Epirubicin 20-25 mg/m ² i.v. ukentlig eller 80-100 mg/m ² hver 3 uke i.v.	Epirubicin anvendes også i fiksert dose 40 mg ukentlig
Eribulin	Eribulin 1.23 mg/m ² i.v. dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus)	
Docetaxel	Docetaxel 75-80 mg/m ² i.v. hver 3. uke	75 mg/m ² hver 3. uke i.v i kombinasjon med trastuzumab/pertuzumab
Doxorubicin	Doxorubicin: 15-20 mg/m ² i.v. ukentlig Pegylert doxorubicin: 40-50 mg/m ² i.v. hver 4. uke Non-pegylert doxorubicin: 60-75mg/m ² i.v. hver 3. uke	Doxorubicin anvendes også i fiksert dose 20 mg ukentlig
Gemcitabine	Gemcitabine 800-1000 mg/m ² i.v.	

	dag 1, 8 og 15. 28 dagers syklus	
Lapatinib	Lapatinib 1250 mg p.o. x 1 daglig	
Paclitaxel	Paclitaxel: 80 mg/m ² i.v. ukentlig Albuminbundet (nab) paclitaxel: 260 mg/m ² i.v. hver 3. uke eller 125 mg/m ² ukentlig 3 av 4 uker	
Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi	Pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3.uke i kombinasjon med: nab- paklitaxel 100 mg/m ² i.v. ukentlig 3 av 4 uker eller paclitaxel 90 mg/m ² i.v. ukentlig 3 av 4 uker eller gemcitabine 1000 mg/m ² + carboplatin AUC2 i.v dag 1. og dag 8. hver 3. uke	
Pertuzumab	i.v.: 840 mg loading dose etterfulgt av 420 mg hver 3. uke s.c: 1200 mg loading dose etterfulgt av 600 mg hver 3. uke	
Talazoparib	talazoparib 1 mg x 1 p.o.	
Trastuzumab	i.v.: 8 mg/kg loading dose etterfulgt av 6 mg/kg vedlikeholdsdose s.c: 600 mg fiksert dose	
Trastuzumabemtisine (T-DM1)	T-DM1 3.6 mg/kg i.v. hver 3. uke	
Trastuzumabderuxtecan	5.4 mg/kg i.v. hver 3. uke	
Tucatinib	300 mg p.o. x 2	

Sacituzumab govitecan	10 mg/kg i.v. dag 1 + dag 8 – hver 3. uke	
Vinorelbine	i.v.: Vinorelbine 25 – 30 mg/m ² ukentlig, eller 25 – 35 mg/m ² dag 1 og dag 8 hver 3. uke i.v. p.o.: vinorelbine 60-80 mg/m ² ukentlig	Dersom i.v. og i kombinasjon med trastuzumab/ (pertuzumab) er utgangspunkt for dosering 30-35 mg/m ² dag 1+ dag 8 hver 3. uke (+ anti-HER2 rettet behandling hver 3. uke)

Kilde: Norsk bryst cancer gruppe (2024) Copyright NBCG 2024. Gjengitt med tillatelse.

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 % (Fisher et al., 1968). Hos 26 % er skjelettet det sted hvor tilbakefall først manifesterer seg (Fisher et al., 1968).

Typisk er median overlevelse for kvinner med bare spredning til skjelett 3 år (Hillner et al., 2000). Skjelettmetastaser oppstår når tumorceller i primærtumor løsner og vandrer med blodstrømmen og slår seg ned i ben. Tumorcellene frigjør osteoklast-aktiverende faktorer som leder til benresorpsjon og svekkelse av benet. Det er påvist IL-11 genekspressjon hos enkelte primære invasive mamma-cancere og det er antydnet at dette cytokinet er en mulig biologisk prediktiv faktor for utvikling av skjelettmetastaser (Sotiriou et al., 2001).

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 benresorpsjonshemmere hos pasienter med metastaser til skjelett medfører reduksjon i skjelett-relaterte hendelser og bruk av stråleterapi. Dette er vist gjennom behandling med intravenøs pamidronat (Hortobagyi et al., 1996; Theriault et al., 1999) og zoledronat (Rosen et al., 2001). Ibandronat oralt eller intravenøst er et annet alternativ (Body et al., 2003; Body et al., 2004). Zoledronat er vist å være noe mer effektiv enn pamidronat (Rosen et al., 2003). 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 (Himelstein et al., 2015) 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 bisfophonat.

Denosumab (subcutan administrasjon) har vist seg å gi mindre skjelettrelaterte hendelser enn zoledronsyre (Stopeck et al., 2010), men zoledronsyre er har betraktelig lavere kostnader, jfr. Statens legemiddelverk (Statens legemiddelverk, 2012).

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 bisfosfonat 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 (Wilkinson et al., 2007). 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 (Eikesdal et al., 2014). 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 (Loprinzi, 1994). Å gjøre repeterende skjelettscintigrafier anbefales derfor ikke (se for øvrig kapittel [Error: Reference source not found](#)).

Hyperkalsemi

Hyperkalsemi observeres hos en tredel av kvinner med avansert og metastatisk brystkreft (Fisher et al., 1968). 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 (Wist, 2000):

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 (Major et al., 2001), men pamidronat 60–90 mg over 2 timer kan benyttes.

Oligometastatisk sykdom

Oligometastatisk sykdom (OMD) er definert som lav-volum metastatisk sykdom med maksimalt 5 solide metastaser som ikke nødvendigvis er i samme organ og som er tilgjengelig for lokal behandling med intensjon om komplett remisjon (Cardoso et al., 2020). Pasienter med oligometastatisk brystkreft kan være tilgjengelige for et kurativt behandlingsopplegg og det anbefales sterkt inklusjon i kliniske studier. Det frarådes lokale behandlinger utenfor kliniske studier på rutinemessig grunnlag for pasienter med OMD, noe som er i tråd med europeiske retningslinjer (Cardoso et al., 2024). Men St. Gallen 2025 gjennomgikk problemstillingen i forhold til å gjennomføre «kurativt rettet» lokoregional behandling og nedfelte følgende kriterier: Begrenset oligometastatisk sykdom (typisk 1-2 lesjoner), metastatiske foci er tilgjengelige for definitiv radikal behandling (kirurgi/strålebehandling/ablasjon), effektive systemiske behandlingsopsjoner er tilgjengelig og induksjonsbehandling har vist effekt (Burstein et al., 2025). I utvalgte tilfeller kan pasienter tilbys en kurativ multimodal, inklusive lokal, tilnærming utenfor kliniske studier etter en grundig vurdering på MDT. En slik vurdering bør utføres i samarbeid med mammaonkologer på universitetssykehus.

Aas, T., Geisler, S., Paulsen, T., Borresen-Dale, A. L., Varhaug, J. E., Lonning, P. E., & Akslen, L. A. (1996). Primary systemic treatment with weekly doxorubicin monotherapy in women with locally advanced breast cancer; clinical experience and parameters predicting outcome. *Acta Oncologica*, 35(Suppl 5), 5–8.
<https://doi.org/10.3109/02841869609083960>

- Andersson, M., Lidbrink, E., Bjerre, K., Wist, E., Enevoldsen, K., Jensen, A. B., . . . Langkjer, S. T. (2011). Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *Journal of clinical oncology*, 29(3), 264–271.
<https://doi.org/10.1200/Jco.2010.30.8213>
- Andre, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., . . . Group, S.-S. (2019). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929–1940.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
- André, F., Ciruelos, E. M., Juric, D., Loibl, S., Campone, M., Mayer, I. A., . . . Rugo, H. S. (2021). Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of oncology*, 32(2), 208–217.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>
- André, F., Hee Park, Y., Kim, S. B., Takano, T., Im, S. A., Borges, G., . . . Krop, I. (2023). Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 401(10390), 1773–1785.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00725-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00725-0)
- Bachelot, T., Bourcier, C., Cropet, C., Ray-Coquard, I., Ferrero, J. M., Freyer, G., . . . Pujade-Lauraine, E. (2012). Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of clinical oncology*, 30(22), 2718–2724. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0708>
- Bardia, A., Cortés, J., Bidard, F. C., Neven, P., Garcia-Sáenz, J., Aftimos, P., . . . Kaklamani, V. (2024a). Elacestrant in ER+, HER2- Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. *Clinical cancer research*, 30(19), 4299–4309. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-24-1073>
- Bardia, A., Hu, X., Dent, R., Yonemori, K., Barrios, C. H., O'Shaughnessy, J. A., . . . Curigliano, G. (2024b). Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 391(22), 2110–2122.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086>
- Bardia, A., Rugo, H. S., Tolaney, S. M., Loirat, D., Punie, K., Oliveira, M., . . . Hurvitz, S. A. (2024c). Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. *Journal of clinical oncology*, 42(15), 1738–1744.
<https://doi.org/10.1200/jco.23.01409>
- Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H. A., 3rd, Rugo, H. S., Sahmoud, T., . . . Hortobagyi, G. N. (2012a). Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 520–529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>

- Baselga, J., Cortes, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., . . . Swain, S. M. (2012b). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 109–119. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216>
- Batist, G., Ramakrishnan, G., Rao, C. S., Chandrasekharan, A., Gutheil, J., Guthrie, T., . . . Lee, L. W. (2001). 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. *Journal of clinical oncology*, 19(5), 1444–1454. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1444>
- Beresford, M., Tumor, I., Chakrabarti, J., Barden, J., Rao, N., & Makris, A. (2011). A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 23(3), 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.11.005>
- Bidard, F. C., Kaklamani, V. G., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., . . . Bardia, A. (2022). Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of clinical oncology*, 40(28), 3246–3256. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00338>
- Biganzoli, L., Battisti, N. M. L., Wildiers, H., McCartney, A., Colloca, G., Kunkler, I. H., . . . Brain, E. G. C. (2021). Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *The Lancet. Oncology*, 22(7), e327–e340. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30741-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30741-5)
- Blum, J. L., Dieras, V., Lo Russo, P. M., Horton, J., Rutman, O., Buzdar, A., & Osterwalder, B. (2001). Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer*, 92(7), 1759–1768. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011001\)92:7<1759::aid-cnrcr1691>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011001)92:7<1759::aid-cnrcr1691>3.0.co;2-a)
- Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitser, M. R., Kreuser, E. D., Dornoff, W., Gorbunova, V. A., . . . Bergstrom, B. (2003). Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Annals of oncology*, 14(9), 1399–1405. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg367>
- Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitzer, M., Lazarev, A., Pecherstorfer, M., Bell, R., . . . Bergstrom, B. (2004). 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. *British Journal of Cancer*, 90(6), 1133–1137. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601663>
- Brodowicz, T., Kostler, W. J., Moslinger, R., Tomek, S., Vaclavik, I., Herscovici, V., . . . Zielinski, C. C. (2000). Single-agent gemcitabine as second- and third-line treatment in metastatic breast cancer. *Breast*, 9(6), 338–342. <https://doi.org/10.1054/brst.2000.0170>

- Burstein, H. J., Curigliano, G., Gnant, M., Loibl, S., Regan, M. M., Loi, S., . . . Weber, W. P. (2025). Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. *Annals of oncology*, 36(12), 1433–1446. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.007>
- Burstein, H. J., DeMichele, A., Fallowfield, L., Somerfield, M. R., & Henry, N. L. (2024). Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology*, 42(12), 1450–1453. <https://doi.org/10.1200/jco.24.00248>
- Burstein, H. J., Somerfield, M. R., Barton, D. L., Dorris, A., Fallowfield, L. J., Jain, D., . . . Rugo, H. S. (2021). Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 39(35), 3959–3977. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01392>
- Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Schumacher-Wulf, E., Matos, L., Gelmon, K., Aapro, M. S., . . . Winer, E. P. (2024). 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*, 76, 103756. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>
- Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., . . . Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology*, 31(12), 1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- Carrick, S., Parker, S., Wilcken, N., Ghersi, D., Marzo, M., & Simes, J. (2009). Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD003372. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003372.pub3>
- Chan, A., Martin, M., Untch, M., Gil, M. G., Guillem-Porta, V., Wojtukiewicz, M., . . . Petruzella, L. (2006). Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *British Journal of Cancer*, 95(7), 788–793. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603351>
- Chan, S., Davidson, N., Juozaityte, E., Erdkamp, F., Pluzanska, A., Azarnia, N., & Lee, L. W. (2004). Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 15(10), 1527–1534. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh393>
- Chao, S. T., De Salles, A., Hayashi, M., Levivier, M., Ma, L., Martinez, R., . . . Sahgal, A. (2018). Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery*, 83(3), 345–353. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx522>
- Conte, P. F., Gennari, A., Landucci, E., & Orlandini, C. (2000). Role of epirubicin in advanced breast cancer. *Clinical breast cancer*, 1(Suppl 1), S46–S51. <https://doi.org/10.3816/cbc.2000.s.009>

- Cortes, J., Cescon, D. W., Rugo, H. S., Nowecki, Z., Im, S. A., Yusof, M. M., . . . Schmid, P. (2020). Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*, 396(10265), 1817–1828. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32531-9)
- Cortes, J., Kim, S. B., Chung, W. P., Im, S. A., Park, Y. H., Hegg, R., . . . Hurvitz, S. A. (2021). LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Annals of oncology*, 32(Suppl 5), S1287–S1288. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2087>
- Cortes, J., O'Shaughnessy, J., Loesch, D., Blum, J. L., Vahdat, L. T., Petrakova, K., . . . Twelves, C. (2011). Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*, 377(9769), 914–923. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6)
- Cortes, J., Rugo, H. S., Cescon, D. W., Im, S. A., Yusof, M. M., Gallardo, C., . . . Schmid, P. (2022). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 387(3), 217–226. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809>
- Cortés, J., Kim, S. B., Chung, W. P., Im, S. A., Park, Y. H., Hegg, R., . . . Hurvitz, S. A. (2022). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(12), 1143–1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
- Cortés, J., Punie, K., Barrios, C., Hurvitz, S. A., Schneeweiss, A., Sohn, J., . . . Tolaney, S. M. (2025). Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 393(19), 1912–1925. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511734>
- Cristofanilli, M., Turner, N. C., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S. A., Masuda, N., . . . Slamon, D. (2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 17(4), 425–439. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00613-0)
- Curigliano, G., Castelo-Branco, L., Gennari, A., Harbeck, N., Criscitiello, C., & Trapani, D. (2025). *ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline*. [nettdokument]. Lugano: ESMO. Hentet 27.01.2025, fra <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
- Dent, R. A., Shao, Z., Schmid, P., Cortés, J. C., Cescon, D. W., Saji, S., . . . Traina, T. A. (2025). LBA21 First-line (1L) datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) for whom immunotherapy was not an option: Primary results from the randomised, phase III TROPION-Breast02 trial. *Annals of Oncology*, 36(Suppl 2), S1566–S1567. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.031>

- Dickler, M. N., Tolaney, S. M., Rugo, H. S., Cortés, J., Diéras, V., Patt, D., . . . Baselga, J. (2017). 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. *Clinical cancer research*, 23(17), 5218–5224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-17-0754>
- Eikesdal, H. P., Løes, S., & Herlofson, B. B. (2014). Tannhelse ved bruk av bisfosfonater mot brystkreft. *Tidsskrift for den norske legeforening*, 134(15), 1451. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.14.0717>
- Ellis, M. J., Gao, F., Dehdashti, F., Jeffe, D. B., Marcom, P. K., Carey, L. A., . . . Siegel, B. A. (2009). Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA*, 302(7), 774–780. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1204>
- Emens, L. A., Adams, S., Barrios, C. H., Diéras, V., Iwata, H., Loi, S., . . . Schmid, P. (2021). First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Annals of oncology*, 32(8), 983–993. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.355>
- Eniu, A., Palmieri, F. M., & Perez, E. A. (2005). Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*, 10(9), 665–685. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-9-665>
- Esteva, F. J., Valero, V., Pusztai, L., Boehnke-Michaud, L., Buzdar, A. U., & Hortobagyi, G. N. (2001). Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist*, 6(2), 133–146. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-2-133>
- Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., . . . Slamon, D. J. (2015). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 16(1), 25–35. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71159-3)
- Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., . . . Slamon, D. J. (2014). 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 Research*, 74(19 Suppl), CT101. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2014-CT101>
- Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S. A., Gelmon, K., . . . Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
- Finn, R. S., Rugo, H. S., Dieras, V. C., Harbeck, N., Im, S.-A., Gelmon, K. A., . . . Slamon, D. J. (2022). Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *Journal of clinical oncology*, 40(17_suppl), LBA1003. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003

- Fisher, B., Ravdin, R. G., Ausman, R. K., Slack, N. H., Moore, G. E., & Noer, R. J. (1968). Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Annals of surgery*, 168(3), 337–356.
<https://doi.org/10.1097/0000658-196809000-00004>
- Flemming, J., Madarnas, Y., & Franek, J. A. (2009). Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast cancer research and treatment*, 115(2), 255–268.
<https://doi.org/10.1007/s10549-008-0137-8>
- Fountzilas, G., Athanassiades, A., Giannakakis, T., Briasoulis, E., Bafaloukos, D., Kalogera-Fountzila, A., . . . Skarlos, D. (1997). A randomized study of epirubicin monotherapy every four or every two weeks in advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Annals of oncology*, 8(12), 1213–1220. <https://doi.org/10.1023/a:1008270307264>
- Gao, J. J., Cheng, J., Prowell, T. M., Bloomquist, E., Tang, S., Wedam, S. B., . . . Amiri-Kordestani, L. (2021). Overall survival in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer treated with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor plus fulvestrant: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *The Lancet. Oncology*, 22(11), 1573–1581.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00472-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00472-1)
- Gasparini, G., Gion, M., Mariani, L., Papaldo, P., Crivellari, D., Filippelli, G., . . . Amadori, D. (2007). 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 research and treatment*, 101(3), 355–365. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9306-9>
- Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortés, J., de Azambuja, E., DeMichele, A., . . . Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 32(12), 1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
- Geyer, C. E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C. G., Pienkowski, T., . . . Cameron, D. (2006). Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(26), 2733–2743.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320>
- Gherzi, D., Wilcken, N., Simes, J., & Donoghue, E. (2005). Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD003366.
- Gibson, L., Lawrence, D., Dawson, C., & Bliss, J. (2009). Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD003370.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003370.pub3>
- Giordano, S. H., Temin, S., Kirshner, J. J., Chandarlapaty, S., Crews, J. R., Davidson, N. E., . . . Winer, E. P. (2014). Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology*, 32(19), 2078–2099. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.54.0948>

- Goetz, M. P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., Paluch-Shimon, S., Huober, J., . . . Di Leo, A. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 35(32), 3638–3646. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.6155>
- Gradishar, W. J., Krasnojon, D., Cheporov, S., Makhson, A. N., Manikhas, G. M., Clawson, A., & Bhar, P. (2009). Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 27(22), 3611–3619. <https://doi.org/10.1200/Jco.2008.18.5397>
- Gradishar, W. J., Tjulandin, S., Davidson, N., Shaw, H., Desai, N., Bhar, P., . . . O'Shaughnessy, J. (2005). Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 23(31), 7794–7803. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.937>
- Gundersen, S., Hannisdal, E., Lundgren, S., & Wist, E. (1994). Weekly doxorubicin with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in hormone-resistant advanced breast cancer. A randomised study. The Norwegian Breast Cancer Group. *European journal of cancer*, 30A(12), 1775–1778. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(94\)00213-O](https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)00213-O)
- Gundersen, S., Kvinnsland, S., Klepp, O., Kvaloy, S., Lund, E., & Host, H. (1986). Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *European journal of cancer & clinical oncology*, 22(12), 1431–1434. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(86\)90075-1](https://doi.org/10.1016/0277-5379(86)90075-1)
- Habberstad, R., Frøseth, T. C. S., Aass, N., Bjerkeset, E., Abramova, T., Garcia-Alonso, E., . . . Klepstad, P. (2021). Clinical Predictors for Analgesic Response to Radiotherapy in Patients with Painful Bone Metastases. *Journal of pain and symptom management*, 62(4), 681–690. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.03.022>
- Harbeck, N., Ciruelos, E., Jerusalem, G., Müller, V., Niikura, N., Viale, G., . . . Lin, N. U. (2024). Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nature medicine*, 30(12), 3717–3727. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03261-7>
- Harris, L., Batist, G., Belt, R., Rovira, D., Navari, R., Azarnia, N., . . . Winer, E. (2002). Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 94(1), 25–36. <https://doi.org/10.1002/cncr.10201>
- Hillner, B. E., Ingle, J. N., Berenson, J. R., Janjan, N. A., Albain, K. S., Lipton, A., . . . Pfister, D. G. (2000). American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *Journal of clinical oncology*, 18(6), 1378–1391. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.6.1378>
- Himelstein, A. L., Qin, R., Novotny, P. J., Seisler, D. K., Khatcheressian, J. L., Roberts, J. D., & Grubbs, S. S. (2015). A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *Journal of clinical oncology*, 33(15 suppl), abstract 9501.

- Hong, R. X., Xu, F., Xia, W., Teng, Y. E., Ouyang, Q. C., Zheng, Q. F., . . . Wang, S. S. (2025). Metronomic Capecitabine Plus Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: The Phase III MECCA Trial. *Journal of clinical oncology*, 43(11), 1314–1324. <https://doi.org/10.1200/jco.24.00938>
- Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Hart, L., . . . O'Shaughnessy, J. (2022). Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(10), 942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>
- Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., . . . O'Shaughnessy, J. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>
- Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., . . . O'Shaughnessy, J. (2018). Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of oncology*, 29(7), 1541–1547. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>
- Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., Porter, L., Blayney, D., Lipton, A., Sinoff, C., . . . Knight, R. D. (1996). Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *New England Journal of Medicine*, 335(24), 1785–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612123352401>
- Hughes, R. T., Masters, A. H., McTyre, E. R., Farris, M. K., Chung, C., Page, B. R., . . . Chan, M. D. (2019). Initial SRS for Patients With 5 to 15 Brain Metastases: Results of a Multi-Institutional Experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 104(5), 1091–1098. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.052>
- Huober, J., Weder, P., Ribí, K., Thürlimann, B., Thery, J. C., Li, Q., . . . Bonnefoi, H. (2023). Pertuzumab Plus Trastuzumab With or Without Chemotherapy Followed by Emtansine in ERBB2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 9(10), 1381–1389. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2909>
- Hurvitz, S., Kim, S.-B., Chung, W.-P., Im, S.-A., Park, Y. H., Hegg, R., . . . Cortés, J. (2022). Abstract GS3-01: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs. trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. *Cancer Research*, 82(4 Suppl), GS3–01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs21-gs3-01>
- Hurvitz, S. A., Hegg, R., Chung, W. P., Im, S. A., Jacot, W., Ganju, V., . . . Cortés, J. (2023). Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 401(10371), 105–117. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02420-5)

- Im, S. A., Lu, Y. S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., . . . Tripathy, D. (2019). Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(4), 307–316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>
- Jacobson, A. (2022). Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole Demonstrates Sustained Benefits Across Subgroups of Patients with PIK3CA-Mutated HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist*, 27(Suppl 1), S13–s14. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac011>
- Jhaveri, K. L., Im, S. A., Saura, C., Loibl, S., Kalinsky, K., Schmid, P., . . . Turner, N. C. (2025a). Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 393(2), 151–161. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501796>
- Jhaveri, K. L., Neven, P., Casalnuovo, M. L., Kim, S. B., Tokunaga, E., Aftimos, P., . . . Bidard, F. C. (2025b). Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 392(12), 1189–1202. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410858>
- Johnston, S., Pippin, J., Jr., Pivot, X., Lichinitser, M., Sadeghi, S., Dieras, V., . . . Pegram, M. (2009). Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 27(33), 5538–5546. <https://doi.org/10.1200/Jco.2009.23.3734>
- Kalinsky, K., Accordino, M. K., Chiuzan, C., Mundi, P. S., Sakach, E., Sathe, C., . . . Hershman, D. L. (2023). Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(24), 4004–4013. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02392>
- Kalinsky, K., Bianchini, G., Hamilton, E. P., Graff, S. L., Park, K. H., Jeselsohn, R., . . . Wander, S. A. (2024). Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+, HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: Primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial. *Journal of Clinical Oncology*, 42(17 suppl), LBA1001. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1001
- Kaufman, B., Mackey, J. R., Clemens, M. R., Bapsy, P. P., Vaid, A., Wardley, A., . . . Jones, A. (2009). Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of clinical oncology*, 27(33), 5529–5537. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847>
- Kaufman, P. A., Awada, A., Twelves, C., Yelle, L., Perez, E. A., Velikova, G., . . . Cortes, J. (2015). Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of clinical oncology*, 33(6), 594–601. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.4892>

- Khan, Q. J., Bohnenkamp, C., Monson, T., Smith, H. E., Phadnis, M. A., Raja, V., . . . Sharma, P. (2023). Randomized trial of fixed dose capecitabine compared to standard dose capecitabine in metastatic breast cancer: The X-7/7 trial. *Journal of clinical oncology*, 41(16 suppl), 1007. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1007
- Kisqali. (4. mai 2020). Felleskatalogen [database]. Oslo: Felleskatalogen AS. Hentet 11. mai 2020, fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/kisqali-novartis-642779>
- Krop, I. E., Kim, S. B., Gonzalez-Martin, A., LoRusso, P. M., Ferrero, J. M., Smitt, M., . . . Wildiers, H. (2014). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 15(7), 689–699. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70178-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70178-0)
- Lee, S. H., Lee, J., Park, J., Park, S. H., Lee, K. E., Lee, S. I., . . . Im, Y. H. (2004). Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Medical oncology*, 21(3), 223–231. <https://doi.org/10.1385/MO:21:3:223>
- Lin, N. U., Murthy, R. K., Abramson, V., Anders, C., Bachelot, T., Bedard, P. L., . . . Winer, E. (2023). Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases: Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 9(2), 197–205. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5610>
- Litton, J. K., Hurvitz, S. A., Mina, L. A., Rugo, H. S., Lee, K. H., Gonçalves, A., . . . Ettl, J. (2020). Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of oncology*, 31(11), 1526–1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>
- Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K. H., . . . Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 379(8), 753–763. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
- Llombart-Cussac, A., Harper-Wynne, C., Perello, A., Hennequin, A., Fernandez, A., Colleoni, M., . . . Cortes, J. (2023). Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR[+])/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. *Journal of clinical oncology*, 41(16 suppl), 1001. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1001
- Loesch, D., Asmar, L., McIntyre, K., Doane, L., Monticelli, M., Paul, D., . . . O'Shaughnessy, J. A. (2008). Phase II trial of gemcitabine/carboplatin (plus trastuzumab in HER2-positive disease) in patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*, 8(2), 178–186. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.019>
- Loibl, S., Turner, N. C., Ro, J., Cristofanilli, M., Iwata, H., Im, S. A., . . . Dowsett, M. (2017). Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist*, 22(9), 1028–1038. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0072>

- Lopez, M., Papaldo, P., Di Lauro, L., Vici, P., Carpano, S., & Conti, E. M. (1989). 5-Fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in metastatic breast cancer. *Oncology*, 46(1), 1–5.
<https://doi.org/10.1159/000226671>
- Loprinzi, C. L. (1994). It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 12(5), 881–883.
<https://doi.org/10.1200/Jco.1994.12.5.881>
- Lord, S., Ghersi, D., Gattellari, M., Wortley, S., Wilcken, N., & Simes, J. (2004). Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD003367.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003367.pub2>
- Lu, Y. S., Bin Mohd Mahidin, E. I., Azim, H., Eralp, Y., Yap, Y. S., Im, S. A., . . . El Saghir, N. S. (2024). Final results of RIGHT Choice: Ribociclib plus endocrine therapy vs combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology*, Jco2400144.
<https://doi.org/10.1200/jco.24.00144>
- Luck, H. J., & Roche, H. (2002). Weekly paclitaxel: an effective and well-tolerated treatment in patients with advanced breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 44(Suppl), S15–S30. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(02\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(02)00105-1)
- Lønning, P. E., & Eikesdal, H. P. (2013). Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocrine-related cancer*, 20(4), R183–201. <https://doi.org/10.1530/erc-13-0099>
- Lønning, P. E., Taylor, P. D., Anker, G., Iddon, J., Wie, L., Jørgensen, L. M., . . . Howell, A. (2001). High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast cancer research and treatment*, 67(2), 111–116. <https://doi.org/10.1023/a:1010619225209>
- Major, P., Lortholary, A., Hon, J., Abdi, E., Mills, G., Menssen, H. D., . . . Seaman, J. (2001). Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Journal of clinical oncology*, 19(2), 558–567.
<https://doi.org/10.1200/Jco.2001.19.2.558>
- Marty, M., Cignetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., . . . Extra, J. M. (2005). Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*, 23(19), 4265–4274. <https://doi.org/10.1200/Jco.2005.04.173>
- Mayer, E. L., Ren, Y., Wagle, N., Mahtani, R., Ma, C., DeMichele, A., . . . Tolaney, S. (2023). Palbociclib After CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-treated ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*, 83(5 Suppl), GS3–06.
<https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs3-06>

- Mehta, R. S., Barlow, W. E., Albain, K. S., Vandenberg, T. A., Dakhil, S. R., Tirumali, N. R., . . . Hortobagyi, G. N. (2019). Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(13), 1226–1234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811714>
- Metzger, O., Mandrekar, S., DeMichele, A., Gianni, L., Gligorov, J., Lim, E., . . . Carey, L. (2024). AFT-38 PATINA: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib + Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy vs Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy After Induction. Foredrag på 2024 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX 10.–13. desember 2024. Hentet fra https://www.gbg.de/fileadmin/Redaktion/News/Kongressbeitr%C3%A4ge/SABCS_2024/2024_SABCS_PATINA.pdf
- Miles, D. W., Gligorov, J., Andre, F., Cameron, D., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., . . . O'Shaughnessy, J. (2020). 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*, 31(Suppl 4), S1147–S1148. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2243>
- Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., . . . Cameron, D. A. (2022). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 387(1), 9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>
- Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., Park, Y. H., Kim, S. B., Tamura, K., . . . Krop, I. (2020). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
- Moy, B., Rumble, R. B., & Carey, L. A. (2022). Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology*, 40(26), 3088–3090. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01533>
- Murthy, R. K., Loi, S., Okines, A., Paplomata, E., Hamilton, E., Hurvitz, S. A., . . . Winer, E. P. (2020). Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 597–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>
- Nabholtz, J. M., Senn, H. J., Bezwoda, W. R., Melnychuk, D., Deschenes, L., Douma, J., . . . Aapro, M. (1999). Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *Journal of clinical oncology*, 17(5), 1413–1424. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1413>
- Norsk bryst cancer gruppe. (2022). *Veiledende oversikt for endokrin behandling av potensielt endokrin sensitiv HR+HER2 metastatisk brystkreft**. Oslo: NBCG. Hentet fra <https://nbcg.no/behandlingsskjemaer/medikamentell-behandling/>
- Norsk bryst cancer gruppe. (2024). *Retningslinjer for cyteostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft**. Oslo: NBCG. Hentet fra <https://nbcg.no/behandlingsskjemaer/medikamentell-behandling/>

- O'Brien, M. E., Wigler, N., Inbar, M., Rosso, R., Grischke, E., Santoro, A., . . . Tendler, C. (2004). Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 15(3), 440–449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh097>
- O'Shaughnessy, J., Osborne, C., Pippen, J. E., Yoffe, M., Patt, D., Rocha, C., . . . Bradley, C. (2011). Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(3), 205–214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011418>
- O'Shaughnessy, J., Petrakova, K., Sonke, G. S., Conte, P., Arteaga, C. L., Cameron, D. A., . . . Hortobagyi, G. N. (2018). Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast cancer research and treatment*, 168(1), 127–134. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4518-8>
- Papaldo, P., Fabi, A., Ferretti, G., Mottolese, M., Cianciulli, A. M., Di, C. B., . . . Cognetti, F. (2006). 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. *Annals of oncology*, 17(4), 630–636. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj110>
- Parazzini, F., Colli, E., Scatigna, M., & Tozzi, L. (1993). Treatment with tamoxifen and progestins for metastatic breast cancer in postmenopausal women: a quantitative review of published randomized clinical trials. *Oncology*, 50(6), 483–489. <https://doi.org/10.1159/000227233>
- Park, Y. H., Kim, T. Y., Kim, G. M., Kang, S. Y., Park, I. H., Kim, J. H., . . . Im, S. A. (2019). Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(12), 1750–1759. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30565-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30565-0)
- Partridge, A. H., Rumble, R. B., Carey, L. A., Come, S. E., Davidson, N. E., Di Leo, A., . . . Smith, I. E. (2014). 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. *Journal of clinical oncology*, 32(29), 3307–3329. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.7479>
- Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., . . . Baselga, J. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2dagger. *Annals of oncology*, 25(12), 2357–2362. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu456>
- Prat, A., Saura, C., Pascual, T., Hernando, C., Muñoz, M., Paré, L., . . . Gavilá, J. (2020). 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. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 33–43. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30786-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30786-7)

- Rimawi, M., Ferrero, J. M., de la Haba-Rodriguez, J., Poole, C., De Placido, S., Osborne, C. K., . . . Arpino, G. (2018). First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *Journal of clinical oncology*, 36(28), 2826–2835. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.7863>
- Robert, N. J., Vogel, C. L., Henderson, I. C., Sparano, J. A., Moore, M. R., Silverman, P., . . . Gabizon, A. A. (2004). The role of the liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Seminars in oncology*, 31(6 Suppl 13), 106–146. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.09.018>
- Robertson, J. F. R., Bondarenko, I. M., Trishkina, E., Dvorkin, M., Panasci, L., Manikhas, A., . . . Ellis, M. J. (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 388(10063), 2997–3005. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32389-3)
- Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., . . . Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
- Robson, M. E., Tung, N., Conte, P., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., . . . Domchek, S. M. (2019). OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 30(4), 558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>
- Rosen, L. S., Gordon, D., Kaminski, M., Howell, A., Belch, A., Mackey, J., . . . Ambros, Y. (2001). 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 journal*, 7(5), 377–387.
- Rosen, L. S., Gordon, D., Kaminski, M., Howell, A., Belch, A., Mackey, J., . . . Seaman, J. J. (2003). 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*, 98(8), 1735–1744. <https://doi.org/10.1002/cncr.11701>
- Rugo, H. S., Bardia, A., Marmé, F., Cortés, J., Schmid, P., Loirat, D., . . . Tolane, S. M. (2023). Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 402(10411), 1423–1433. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01245-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01245-x)

- Rugo, H. S., Barry, W. T., Moreno-Aspitia, A., Lyss, A. P., Cirrincione, C., Leung, E., . . . Winer, E. P. (2015). 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). *Journal of clinical oncology*, 33(21), 2361–2369. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.5298>
- Rugo, H. S., Finn, R. S., Diéras, V., Ettl, J., Lipatov, O., Joy, A. A., . . . Slamon, D. J. (2019). Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast cancer research and treatment*, 174(3), 719–729. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>
- Rugo, H. S., Lerebours, F., Ciruelos, E., Drullinsky, P., Borrego, M. R., Neven, P., . . . Chia, S. K. L. (2020). 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. *Journal of clinical oncology*, 38(15_suppl), 1006. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006
- Ryberg, M., Nielsen, D., Cortese, G., Nielsen, G., Skovsgaard, T., & Andersen, P. K. (2008). New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(15), 1058–1067. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn206>
- Safra, T., Muggia, F., Jeffers, S., Tsao-Wei, D. D., Groshen, S., Lyass, O., . . . Gabizon, A. (2000). Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Annals of oncology*, 11(8), 1029–1033. <https://doi.org/10.1023/a:1008365716693>
- Saura, C., Oliveira, M., Feng, Y. H., Dai, M. S., Chen, S. W., Hurvitz, S. A., . . . Investigators, N. (2020). Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of clinical oncology*, 38(27), 3138–3149. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147>
- Schettini, F., Giudici, F., Giuliano, M., Cristofanilli, M., Arpino, G., Del Mastro, L., . . . Generali, D. (2020). Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(11), 1089–1097. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa071>
- Schmid, P., Rugo, H. S., Adams, S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., . . . Emens, L. A. (2020). 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. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 44–59. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30689-8)

- Schmid, P., Zaiss, M., Harper-Wynne, C., Ferreira, M., Dubey, S., Chan, S., . . . Cortés, J. (2019). 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 oncology*, 5(11), 1556–1563. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2526>
- Sjöström, J., Blomqvist, C., Mouridsen, H., Pluzanska, A., Ottosson-Lönn, S., Bengtsson, N. O., . . . Bergh, J. (1999). Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *European journal of cancer*, 35(8), 1194–1201. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00122-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00122-7)
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., . . . Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783–792. <https://doi.org/10.1056/Nejm200103153441101>
- Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P. A., De Laurentiis, M., Im, S. A., . . . Jerusalem, G. (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology*, 36(24), 2465–2472. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.9909>
- Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P. A., De Laurentiis, M., Im, S. A., . . . Jerusalem, G. (2020). Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 514–524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
- Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., . . . Llombart-Cussac, A. (2020). The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(1), 116–124. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
- Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., . . . Llombart-Cussac, A. (2017). MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology*, 35(25), 2875–2884. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.7585>
- Sledge, G. W. J., Xiu, J., Solzak, J. P., Ribeiro, J., Mahtani, R. L., Lustberg, M. B., . . . Spetzler, D. (2025). Comparison of trastuzumab deruxtecan and sacituzumab govitecan in HER2-negative metastatic breast cancer: a large real-world data analysis. *Breast cancer research : BCR*, 27(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-02094-7>
- Sonke, G. S., van Ommen-Nijhof, A., Wortelboer, N., van der Noort, V., Swinkels, A. C. P., Blommestein, H. M., . . . Jager, A. (2024). Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. *Nature*, 636(8042), 474–480. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08035-2>

- Sotiriou, C., Lacroix, M., Lespagnard, L., Larsimont, D., Paesmans, M., & Body, J. J. (2001). Interleukins-6 and -11 expression in primary breast cancer and subsequent development of bone metastases. *Cancer letters*, 169(1), 87–95. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(01\)00524-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(01)00524-9)
- Statens legemiddelverk. (2012). *Refusjonsrapport: denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelett-realterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer: vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon §2*. Oslo: Statens legemiddelverk. Hentet fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xgeva_forebygging%20av%20SRE%20ved%20benmetastaser_2012.pdf
- Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J. J., Steger, G. G., Tonkin, K., de Boer, R. H., . . . Braun, A. (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology*, 28(35), 5132–5139. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101>
- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., . . . Cortes, J. (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>
- Swain, S. M., Kim, S. B., Cortes, J., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., . . . Baselga, J. (2013). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 14(6), 461–471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)
- Tan, A. R., Im, S. A., Mattar, A., Colomer, R., Stroyakovskii, D., Nowecki, Z., . . . Jackisch, C. (2021). Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 22(1), 85–97. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30536-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30536-2)
- Tarantino, P., Lee, D., Foldi, J., Soulos, P. R., Gross, C. P., Grinda, T., . . . Sammons, S. (2025a). Outcomes with trastuzumab deruxtecan by biomarker status, line of treatment and prior receipt of sacituzumab govitecan in a large real-world database of patients with metastatic breast cancer. *ESMO open*, 10(7), 105330. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105330>
- Tarantino, P., Lee, D., Foldi, J., Soulos, P. R., Gross, C. P., O'Meara, T., . . . Lustberg, M. (2025b). Outcomes of subsequent treatment regimens after trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 117(11), 2327–2335. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaf220>
- Theriault, R. L., Lipton, A., Hortobagyi, G. N., Leff, R., Gluck, S., Stewart, J. F., . . . Reitsma, D. J. (1999). 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. *Journal of clinical oncology*, 17(3), 846–854. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.3.846>

- Tolaney, S. M., Wardley, A. M., Zambelli, S., Hilton, J. F., Troso-Sandoval, T. A., Ricci, F., . . . Andre, F. (2020). 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. *The Lancet. Oncology*, 21(6), 763–775. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30112-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30112-1)
- Tripathy, D., Im, S. A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Harbeck, N., . . . Lu, Y. S. (2018). Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 19(7), 904–915. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30292-4)
- Tsao, M. N., Rades, D., Wirth, A., Lo, S. S., Danielson, B. L., Gaspar, L. E., . . . Chang, E. L. (2012). Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*, 2(3), 210–225. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.12.004>
- Turner, N. C., Im, S. A., Saura, C., Juric, D., Loibl, S., Kalinsky, K., . . . Jhaveri, K. L. (2024). Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 391(17), 1584–1596. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404625>
- Turner, N. C., Oliveira, M., Howell, S. J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H. L., . . . Rugo, H. S. (2023). Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 388(22), 2058–2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>
- Turner, N. C., Ro, J., André, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., . . . Cristofanilli, M. (2015). Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(3), 209–219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>
- Turner, N. C., Slamon, D. J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S. A., Masuda, N., . . . Cristofanilli, M. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(20), 1926–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
- Turner, S., Chia, S., Kanakamedala, H., Hsu, W. C., Park, J., Chandiwana, D., . . . Rugo, H. S. (2021). Effectiveness of Alpelisib + Fulvestrant Compared with Real-World Standard Treatment Among Patients with HR+, HER2-, PIK3CA-Mutated Breast Cancer. *Oncologist*, 26(7), e1133–e1142. <https://doi.org/10.1002/onco.13804>
- Tutt, A., Tovey, H., Cheang, M. C. U., Kernaghan, S., Kilburn, L., Gazinska, P., . . . Bliss, J. M. (2018). Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature medicine*, 24(5), 628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
- van Dalen, E. C., Michiels, E. M., Caron, H. N., & Kremer, L. C. (2010). Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD005006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005006.pub4>

- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., . . . Blackwell, K. (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>
- Vogel, C. L., Cobleigh, M. A., Tripathy, D., Gutheil, J. C., Harris, L. N., Fehrenbacher, L., . . . Press, M. (2002). Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(3), 719–726. <https://doi.org/10.1200/Jco.20.3.719>
- von Minckwitz, G., du Bois, A., Schmidt, M., Maass, N., Cufer, T., de Jongh, F. E., . . . Loibl, S. (2009). Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *Journal of clinical oncology*, 27(12), 1999–2006. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6618>
- Wilcken, N., Hornbuckle, J., & Gherzi, D. (2003). Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD002747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002747>
- Wilkinson, G. S., Kuo, Y. F., Freeman, J. L., & Goodwin, J. S. (2007). Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(13), 1016–1024. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm025>
- Wist, E. (2000). Onkologisk akuttillstander. I: R. Kåresen & E. Wist (red.), *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell* (s. 90–95). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Wist, E. A., Sommer, H. H., Østenstad, B., Risberg, T., Bremnes, Y., & Mjaaland, I. (2004a). Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncologica*, 43(2), 186–189. <https://doi.org/10.1080/02841860310023165>
- Wist, E. A., Sommer, H. H., Østenstad, B., Risberg, T., & Fjæstad, K. (2004b). Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncologica*, 43(1), 11–14. <https://doi.org/10.1080/02841860310017748>
- Wortelboer, N., Van Ommen-Nijhof, A., Konings, I. R., Van Der Noort, V., Van Den Pol, E., Páez, C. G., . . . Sonke, G. S. (2025). 487MO Overall survival with first versus second-line use of CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- advanced breast cancer. *Annals of Oncology*, 36(Suppl 2), S379–S380. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.911>
- Xu, B., Wang, S., Yan, M., Sohn, J., Li, W., Tang, J., . . . Dai, M. S. (2024). Sacituzumab govitecan in HR(+)HER2(-) metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial. *Nature medicine*, 30(12), 3709–3716. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03269-z>
- Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., . . . Tsuchiya, K. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet. Oncology*, 15(4), 387–395. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70061-0)

- Yamamoto, Y., Iwata, H., Saji, S., Takahashi, M., Yoshinami, T., Ueno, T., . . . Masuda, N. (2025). Pertuzumab Retreatment for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer (PRECIOUS Study): Final Overall Survival Analysis. *Journal of clinical oncology*, 43(14), 1631–1637. <https://doi.org/10.1200/jco-24-01673>
- Yamashita, T., Saji, S., Takano, T., Naito, Y., Tsuneizumi, M., Yoshimura, A., . . . Masuda, N. (2025). Trastuzumab-Pertuzumab Plus Eribulin or Taxane as First-Line Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor 2-Positive Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer: The Randomized Noninferiority Phase III EMERALD Trial. *Journal of clinical oncology*, Jco2401888. <https://doi.org/10.1200/jco-24-01888>
- Yamashita, T., Saji, S., Takano, T., Naito, Y., Tsuneizumi, M., Yoshimura, A., . . . Masuda, N. (2024). Trastuzumab and pertuzumab in combination with eribulin mesylate or a taxane as first-line chemotherapeutic treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: Results of a multicenter, randomized, non-inferiority phase 3 trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD). *Journal of Clinical Oncology*, 42(16_suppl), 1007. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1007
- Yardley, D. A., Burris, H. A., III, Simons, L., Spigel, D. R., Greco, F. A., Barton, J. H., . . . Hainsworth, J. D. (2008). A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*, 8(5), 425–431. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.051>

Sjeldne svulster

14.1 Sarkomatoide svulster

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

Anbefaling

Alle pasienter med mistenkt eller påvist sarkomatoid tumor i brystet bør henvises til sarkomsenter eller regionalt mammakirurgiske sentra for utredning og behandling.

14.2 Phyllodestumor

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» (Esposito, 2012). Phyllodes er sjeldent forekommende og utgjør <1% av alle noeplasmene i bryst (Calhoun et al., 2014). De utgjør et bredt spekter av fibroepiteliale lesjoner, og klassifiseres som benign (ca. 70 %), borderline (ca. 20 %) eller malign (ca. 10 %).

Det er viktig å skille phyllodestumor fra fibroadenomer, idet phyllodes har en høy residivtendens og kan være maligne. Phyllodestumor forekommer oftere hos middelaldrende pasienter, 35-55 år gamle, altså 15-20 år eldre enn pasienter diagnostisert med fibroadenomer. De vokser ofte raskt og er derfor ofte store når de diagnostiseres. Størrelse og veksthastighet sier imidlertid lite om malignitetsgrad. Residivrater for benign phyllodestumor er 5-15% og sterk avhengig av operativ radikalitet. Mens lokale residivtendensen gjelder både de benigne og maligne phyllodes, ses metastaser kun ved malign phyllodes (ca. 10 %). Ved residiv kan en benign eller borderline phyllodes en sjelden gang utvikle seg i en mer malign retning. En malign phyllodestumor er et høygradig malignt sarkom. Risikoen for lokalt residiv ved malign phyllodes er i enkelte materialer så høy som 30 %. Metastasering skjer hematogent, hovedsakelig til lunger og skjelett (McCarthy et al., 2014).

Diagnosen phyllodestumor skal mistenkes ved en stor (>3cm) raskt voksende tumor i brystet. Diagnosen kan ofte ikke stilles sikkert på nålebiopsi (Dillon et al., 2006; Lee, 2008). MR skiller heller ikke sikkert phyllodes tumores fra fibroadenomer (Wurdinger et al., 2005).

Anbefalinger:

Hverken klinisk, billedmessig (mammografi, ultralyd, MR), eller ved biopsi (grovnål) er det mulig med sikkerhet å skille benign fra borderline eller malign phyllodestumor. Ved entydig biopsisvar om phyllodestumor, eller en raskt voksende fibroepitelial lesjon hvor phyllodestumor mistenkes, bør pasienten henvises sarkomsenter for vurdering.

En benign phyllodestumor kan være vanskelig å skille fra et fibroadenom, men er som regel større, og snittflaten har et kløftet utseende med økt stromal cellerikdom. Ved mikroskopisk undersøkelse av operasjonspreparatet anbefales at man vurderer mitoser, vekstmønster, stromal atypi, stromal overvekst, stromal cellerikdom, eventuelle maligne heterologe elementer og reseksjonsflater (Tan et al., 2016). Histologien bør vurderes av patolog med erfaring i denne type diagnostikk.

Ved operasjon av bekreftet eller mistenkt phyllodestumor skal man tilstrebe frie marginer (R0-reseksjon). Hvorvidt det kan gjøres brystbevarende inngrep, avhenger av muligheten for å oppnå radikalitet og et akseptabelt kosmetisk resultat. Det skal ikke utføres lymfeknudedisseksjon.

Ved R1-reseksjon av benign phyllodestumor er nytten av reeksisjon begrenset og ikke vel dokumentert (Rosenberger et al., 2021). Det vil som regel være trygt å observere pasienten. Ved R1-reseksjon av en borderline phyllodestumor bør det derimot gjøres reeksisjon. Ved R1-reseksjon av malign phyllodestumor skal man utføre en utvidet reseksjon, ofte med kompletterende mastektomi (MDACC, 2025). Pasienter med maligne tumores skal diskuteres i et tverrfaglig sarkommøte.

I en systematisk oversikt og metaanalyse av 54 studier var lokal tilbakefallsrate 8%, 13%, and 18% for benign, borderline, og malign phyllodes tumores. Median tid til tilbakefall er lik mellom de ulike subgruppene (14.7-22.5 mnd) (Bishr et al., 2025). De første årene etter kirurgi er således mest relevant med tanke på oppfølging.

Benigne phyllodes tumores progredierer sjelden til mer aggressive subtyper (Bishr et al., 2025). Det anbefales derfor ikke rutinemessig oppfølging av denne pasientgruppen ved R0 reseksjoner men pasientene oppfordres til egenundersøkelse og rehenvvisning til Brystsenter ved tegn til tilbakefall.

Pasienter operert for borderline phyllodestumor kontrolleres hver 6. måned i 1 år, deretter årlig i totalt tre år med klinisk undersøkelse og eventuell ultralyd.

Pasienter operert for malign phyllodestumor kontrolleres hver 6. måned i 2 år, deretter årlig i totalt fem år. Kontroller utføres med klinisk undersøkelse og eventuell ultralyd og mammografi. Klinisk undersøkelse alene er tilstrekkelig etter mastektomi. I tillegg skal det tas CT thorax i pasienter med malign phyllodestumor.

14.3. Sarkomer

Primært sarkom i bryst

Dette er en ekstremt liten og sammensatt gruppe. En rekke histologiske subtyper forekommer: angiosarkom, liposarkom, leiomyosarkom, udifferensiert pleomorft sarkom (UPS) med flere. Sykdommen rammer gjerne kvinner i 30-40 årene. Svulstene vokser raskt og kan bli store. Prognosen ser ut til å avhenge av blant annet tumorstørrelse og differensieringsgrad. Pasientene løper høy risiko for både lokalt residiv og metastaser. Langtidsoverlevelsen er omkring 50 %.

Den kirurgiske behandlingen følger prinsippene som for malign fyllodestumor: R0-reseksjon uten aksillær lymfeknudedisseksjon. Det er ikke dokumentert effekt av adjuvant radio- eller kjemoterapi, men dette kan vurderes i enkelttilfeller.

Stråleassosiert angiosarkom

Sykdommen rammer omkring fem promille av kvinner som mottar radioterapi som ledd i behandlingen av brystkreft. Det er det vanligste stråleassosierte sarkomet. Latenstiden er normalt fra fem til ti år, men kan være betydelig lengre. I motsetning til primært angiosarkom i brystet, som oppstår i kjertelvevet, er stråleassosiert angiosarkom en sykdom som affiserer hud og underhud. Tilstanden misoppfattes lett av lege og pasient som et hematom eller eksem, og forsinket diagnose er heller regelen enn unntaket. Nøkkelen til diagnosen ligger i klinisk mistanke, og hudforandringer hos en kvinne som har vært strålebehandlet for brystkreft, bør avklares med stansebiopsi. I biopsi kan det være vanskelig å skille angiosarkom fra postirradiære forandringer, og preparatene bør sendes til en avdeling med erfaring i sarkomdiagnostikk.

Sykdommen har diffus utbredelse og er ofte multifokal. Vid eksisjon som innbefatter alle makroskopiske forandringer er eneste helbredende behandling. Enkelte sentra anbefaler eksisjon av all tidligere bestrålt hud med rekonstruksjon (Li et al., 2017). Hvis kirurgi ikke er mulig, kan palliativ kjemo- eller radioterapi vurderes.

Referanser:

- Bishr, M. K., Humphreys, A., Ahmed, M., Cox, K., Hughes, A., Isherwood, J., . . . Whisker, L. (2025). Contemporary management of phyllodes tumours of the breast: recommendations from the UK Association of Breast Surgery. *The British journal of surgery*, 112(8). <https://doi.org/10.1093/bjs/znaf152>
- Calhoun, K., Allison, K. H., Kim, J. N., Rahbar, R., & Anderson, B. O. (2014). *Phyllodes tumors. I: J. R. Harris, M. E. Lippman, M. Morrow, & C. K. Osborne (red.), Diseases of the Breast* (5. utg., s. 826–837). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Dillon, M. F., Quinn, C. M., McDermott, E. W., O'Doherty, A., O'Higgins, N., & Hill, A. D. (2006). Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery*, 140(5), 779–784. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.03.022>

- Esposito, N. N. (2012). *Fibroepithelial lesions. I: D. J. Dabbs (red.), Breast pathology*. (s. 239–251). Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders).
- Lee, A. H. (2008). Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology*, 52(1), 45–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02893.x>
- Li, G. Z., Fairweather, M., Wang, J., Orgill, D. P., Bertagnolli, M. M., & Raut, C. P. (2017). Cutaneous Radiation-associated Breast Angiosarcoma: Radicality of Surgery Impacts Survival. *Annals of surgery*, 265(4), 814–820. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001753>
- McCarthy, E., Kavanagh, J., O'Donoghue, Y., McCormack, E., D'Arcy, C., & O'Keeffe, S. A. (2014). Phyllodes tumours of the breast: radiological presentation, management and follow-up. *The British journal of radiology*, 87(1044), 20140239. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140239>
- MDACC. (2025). *Phyllodes Tumor* [Institutional algorithm]. (V11). Texas: University of Texas MD Anderson Cancer Center. Hentet fra <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-phyllodes-web-algorithm.pdf>
- Rosenberger, L. H., Thomas, S. M., Nimbkar, S. N., Hieken, T. J., Ludwig, K. K., Jacobs, L. K., . . . Jakub, J. W. (2021). Contemporary Multi-Institutional Cohort of 550 Cases of Phyllodes Tumors (2007-2017) Demonstrates a Need for More Individualized Margin Guidelines. *Journal of clinical oncology*, 39(3), 178–189. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02647>
- Tan, B. Y., Acs, G., Apple, S. K., Badve, S., Bleiweiss, I. J., Brogi, E., . . . Tan, P. H. (2016). Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*, 68(1), 5–21. <https://doi.org/10.1111/his.12876>
- Wurdinger, S., Herzog, A. B., Fischer, D. R., Marx, C., Raabe, G., Schneider, A., & Kaiser, W. A. (2005). Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. *AJR. American journal of roentgenology*, 185(5), 1317–1321. <https://doi.org/10.2214/ajr.04.1620>

Fysioterapi til brystkreftopererte kvinner

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 (Schou Bredal et al., 2014). Videre er nedsatt skulderbevegelighet, overvekt og lymfødem som følge av brystkreftbehandlingen vanlig forekommende. Rapportene om lymfødem i bryst og arm etter aksilledisseksjon 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 % (Lawenda et al., 2009). Tyngdefølelse og ubehag i armen rapporteres ofte som en del av diagnosen lymfødem (Schou Bredal et al., 2014), men gir seg ikke nødvendigvis utslag i hevelse (Sagen et al., 2009). Det viktigste symptomet på lymfødem er hevelse (Lawenda et al., 2009; McNeely et al., 2010). Fatigue (kronisk tretthet etter kreftbehandling) er svært vanlig hos brystkreftpasienter. Både symptomer og forekomst av fatigue øker med alderen (Cramp et al., 2008).

Fysioterapi til brystkreftopererte

Transcutan elektrisk nervestimulering (TENS) kan være et effektivt fysioterapiverktøy mot smerter etter brystkreftbehandling (McNeely et al., 2010). 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 (McNeely et al., 2010; Torres et al., 2010). Antall repetisjoner og hyppighet på øvelsene skal gradvis økes i ukene etter operasjonen. Tilrettelagt fysisk aktivitet med fokus på kondisjon, vekttrening, generell styrketrening, samt aerobisk har positiv effekt på skulderfunksjonen, generell fysisk funksjon, maksimalt O₂ opptak, helse relatert livskvalitet, overvekt og fatigue (Cramp et al., 2008; McNeely et al., 2010; Speck et al., 2010). 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. Cytostatikabehandling bidrar til å redusere pasientens allmenntilstand og et minstenivå for blodverdier bør derfor følges før trening eller anstrengende fysisk aktivitet settes i gang (Thune, 2008). Fysisk aktivitet har forebyggende effekt på tilbakefall av brystkreft (Schmitz et al., 2010), men de eksakte mekanismene bak dette er foreløpig ukjent. (Om redusert risiko for tilbakefall skyldes økt fysisk aktivitet etter diagnose, eller tidligere fysisk aktivitet er foreløpig noe usikkert).

Kompresjonsbehandling er svært effektivt for å redusere lymfødem i armen etter brystkreftbehandling (McNeely et al., 2010), i tillegg virker manuell lymfedrenasje smertedempende (McNeely et al., 2004). Flere detaljer om lymfødembehandling er beskrevet på www.fysio.no.

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, bør det undersøkes om du har behov for lymfødembehandling (som utføres av fysioterapeuter med spesialkompetanse). Det er mulig å ta direkte kontakt med fysioterapeut for slik undersøkelse og behandling. 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 skulle bli rødt og hovent. Du vil da

Vaksiner: Vaksine bør settes i den armen som ikke er operert eller dersom det er operert på begge sider, i en annen kroppsdel. Man kan få hevelse i armen etter vaksine, og evt. forstørrelse av lymfeknuter som vedvarer en stund og kan forveksles som forstørrede lymfeknuter pga spredning av brystkreft. 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: En 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

få antibiotika for å bli kvitt bakteriene.

med varierende aktiviteter, da takler du
rekreasjonstiden med eventuelle tilleggs-
behandlinger bedre.

Arvelig brystkreft

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner, og mange har derfor slektninger med brystkreft uten at det er en genfeil i familien. Cirka 3 % av alle kvinner med brystkreft har en medfødt genfeil som er forbundet med høy risiko for brystkreft, oftest *BRCA1* eller *BRCA2* (Breast Cancer Association Consortium et al., 2021; Grindedal et al., 2017; Hoberg-Vetti et al., 2016; Hu et al., 2021). Like mange har medfødt genfeil som er forbundet med moderat økt risiko for brystkreft.

Behandling og oppfølging ved brystkreft er i stadig økende grad persontilpasset, og særlig høypenetrante genfeil vil kunne legge føringer på pasientens behandling (Tung et al., 2020).

Samtidig er det indisert med spesiell oppfølging av friske kvinner med arvelig økt risiko for 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.

Definisjon av genetiske risikogrupper for brystkreft

A. Påvist høypenetrant genfeil

Kvinner med påvist genfeil som er forbundet med svært høy risiko for brystkreft, oftest genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* (Kuchenbaecker et al., 2017). Kvinner med påvist genfeil i *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* og *PALB2* har også høy livstidsrisiko for å få brystkreft, og vil derfor også regnes i denne gruppen (Breast Cancer Association Consortium et al., 2021; Fortuno et al., 2018; Hendricks et al., 2023; Hu et al., 2021; Sessa et al., 2023; Xicola et al., 2019). Se tabell 17.1.

B. Påvist moderat penetrant genfeil

Med økende bruk 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 (Breast Cancer Association Consortium et al., 2021; Hu et al., 2021; Sessa et al., 2023). Dette gjelder blant annet ved trunkerende genfeil i *CHEK2* eller *ATM*. Ved slike genfeil vil imidlertid risikoen i stor grad påvirkes av familiehistorie og individuelle risikofaktorer (Gao et al., 2021; Hanson et al., 2023). Se tabell 17.1.

C. Økt risiko vurdert ut ifra familiehistorie

Kvinner som tilhører familier med brystkreft, der genetisk utredning er gjennomført uten funn av 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 (Møller et al., 2014). Individuell risikovurdering, der man tar hensyn til både familiehistorie, resultat av gentest og individuelle risikofaktorer blir i økende grad anbefalt i internasjonale og andre lands retningslinjer

(Danish Breast Cancer Group, 2023; Regionala cancercentrum i samverkan, 2023; Sessa et al., 2023). Det finnes validerte digitale verktøy som kan benyttes for slik kompleks risikovurdering, f.eks. online verktøyet CanRisk (<https://www.canrisk.org/>), men dette er har foreløpig ikke blitt tatt i bruk i Norge. I stedet har vi brukt forenklede kriterier for å definere familiær brystkreft når genfeil ikke er påvist (Møller et al., 2014):

- 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.

Tabell 17.1.

Oversikt over gener forbundet med arvelig risiko for brystkreft

Gen	Forekomst (Breast Cancer Association Consortium et al., 2021; Hu et al., 2021)		Gjennomsnittlig livstidsrisiko for brystkreft (Breast Cancer Association et al., 2022; Breast Cancer Association Consortium et al., 2021; Hendricks et al., 2023; Hu et al., 2021; Kuchenbaecker et al., 2017; Sessa et al., 2023; Xicola et al., 2019; Yang et al., 2020a; Yang et al., 2020b)	Årlig radiologisk kontroll for friske bærere (Sessa et al., 2023)		Risikoreduserende bilateral kirurgi for friske bærere (Sessa et al., 2023)	Risiko for andre kreftformer	Anbefaling om kontroller/risikoreduksjon for andre kreftformer
	I befolkningen	Pasienter med brystkreft		MR	Mammografi			
<i>BRCA1</i>	0.1 %	1.0 % (Norge: 2 %) (Grindedal et al., 2017)	>60 %	25 – 60/70 år	30 år -	Ja	Eggstokkreft (Brystkreft hos menn, pankreaskreft)	Kvinner: Risikoreduserende bilateral salpingooforektomi 35-40 år
<i>BRCA2</i>	0.3 %	1.4 % (Norge: 1 %) (Grindedal	>60 %	25 – 60/70 år	30 år -	Ja	Eggstokkreft Prostatakreft (Brystkreft hos menn,	Kvinner: Risikoreduserende bilateral salpingooforektomi 40-45 år Menn: Årlig PSA fra 40 år (Sessa et

		et al., 2017)					pankreaskreft)	al., 2023)
<i>PALB2</i>	0.1 %	0.5 %	40-60 %	30 – 60/70 år	30 år -	Kan vurderes*	(Eggstokkreft, brystkreft hos menn, Pankreaskreft)	Kvinner: Risikoreduserende bilateral salpingooforektomi kan vurderes > 50 år* Nei (Tischkowitz et al., 2021)
<i>PTEN</i>	<0.1 %	<0.1 %	60 %	30 – 60/70 år	30 år -	Kan vurderes*	PTEN hamartoma tumor syndrom	Ja, se ERN Genturis retningslinjer (Tischkowitz et al., 2020)
<i>TP53</i>	<0.1 %	<0.1 % (8 % < 30 år)(Fortuno et al., 2018)	40 %	20 – 60/70 år	Nei	Kan vurderes*	Li-Fraumeni syndrom	Ja, se ERN Genturis retningslinjer (Frebourg et al., 2020)
<i>STK11</i>	<0.1 %	<0.1 %	40 %	30 – 60/70 år	30 år -	Kan vurderes*	Peutz-Jeghers syndrom	Ja, se egne retningslinjer (Wagner et al., 2021)
<i>CDH1</i>	<0.1 %	<0.1 %	40 % (lobulært karsinom)	30 – 60/70 år	30 år -	Kan vurderes*	Diffus ventrikkeltkreft	Ja. Risikoreduserende gastrektomi aktuelt. Se egne retningslinjer (Blair et al., 2020)
<i>NF1</i>	<0.1 %		Moderat	30 – 50 år	30 – 50 år		Nevrofibromatose type 1	Ja, se ERN Genturis retningslinjer (Carton et al., 2023)
<i>ATM</i>	0.5 %	0.7 %	20-30 %		40 – 60 år		Uavklart	Vurderes ut ifra familiehistorie
<i>CHEK2</i>	0.3 %	1.3 %	20-30 %		40 – 60 år		Uavklart	Vurderes ut ifra familiehistorie (Hanson et al., 2023)
<i>RAD51 C/ RAD51 D</i>	0.1 %	0.2 %	20 % (særlig trippel neg)		Individuell vurdering*		Ikke kjent	Kvinner: Risikoreduserende bilateral salpingooforektomi 45-50 år
<i>BARD1</i>	<0.1	0.1 %	20 %		Individuell		Ikke kjent	

	%		(særlig trippel neg)		ell vurderin g*			

*Individuell risikovurdering anbefales før oppstart av kontrollopplegg og evt. risikoreduserende kirurgi

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.

Personer som selv har eller har hatt brystkreft

Behandlerne bør gi informasjon om arvelig brystkreft og kan rekvirere diagnostisk gentest hos pasienter med påvist invasiv brystkreft eller DCIS, se kriterier under (Evans et al., 2023). Pasienter som er ferdigbehandlet ved sykehus, kan henvises fra fastlege til genetisk utredning ved medisinsk genetisk avdeling.

Ved alle medisinsk-genetiske avdelinger i Norge utføres DNA-analyser i dag primært ved hjelp av såkalt NGS-teknologi (next generation sequencing). NGS-teknologien gjør det mulig å sekvensere flere gener samtidig i én prøve, og det er vanlig å gjøre et utvalg av bestemte gener for analyse i et «genpanel». Ved mistanke om arvelig brystkreft er det relevant å undersøke gener hvor genfeil er forbundet med høy eller moderat risiko for brystkreft. En oversikt over disse genene er gitt i tabell 17.1.

Pasienten bør få både muntlig og skriftlig informasjon.

Rekvisisjon til gentest må alltid fylles ut med gode kliniske opplysninger, der indikasjon for testen tydelig kommer frem. På genetikkportalen.no finnes samlet informasjon om medisinsk-genetiske analyser som tilbys ved genetiske laboratorier i Norge, inkl. hvilke gener som inngår i ulike analysepakker, estimert svartid og rekvisisjonsskjemaer til nedlasting.

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»), kan 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!

Kriterier for diagnostisk gentest hos pasient med brystkreft

- Kvinne med brystkreft/DCIS ≤ 60 år
- Mann med brystkreft uansett alder
- Kvinne med brystkreft > 60 år kan også få tilbud om gentest dersom det er grunn til å mistenke at det foreligger arvelig brystkreft (se også pkt.).

- Gentest av relevante gener kan også rekvireres dersom pasienten er kandidat for behandling med PARP-hemmer, se avsnitt 7.6.9.

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.).

- 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 for de to ved brystkreftdiagnose ≤ 55 år
 - to førstegradsslektninger* med brystkreft, uansett alder (totalt tre tilfeller av brystkreft)
 - førstegradsslektning* med eggstokkreft
 - førstegradsslektning* med prostatakreft ≤ 55 år

Alle krefttilfellene skal være på samme side av familien.

* Inkluderer andreggradsslektning 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.

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. Når det gjelder forebyggende medikamentell behandling dersom man ikke gjennomfører risikoreduserende kirurgi, se pkt 17.5.

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

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 (Evans et al., 2014; Sardanelli et al., 2010; Sessa et al., 2023). Kvinner med påvist genfeil i *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* eller *PALB2* gis også dette tilbudet, men utgjør en mye mindre gruppe (Sessa et al., 2023).

Det bør i tillegg tas 1-plans mammografi (skråprojeksjon) av hvert bryst med tanke på å påvise malignitetssuspekterte mikroforkalkninger, da sensitiviteten for påvisning av DCIS ved MR er lavere enn sensitiviteten ved mammografi (Sardanelli et al., 2010). Unntak: Mammografi skal ikke tas ved *TP53* genfeil på grunn av høyere risiko for sekundær strålerelatert cancer hos disse kvinnene (Frebourg et al., 2020; Sardanelli et al., 2010).

Det er ikke vist nytte av mammografi i tillegg til MR hos unge kvinner, og det kan derfor være grunn til å avstå fra å ta mammografi hos kvinner <30 år (Berrington de Gonzalez et al., 2009; Vreemann et al., 2018).

- **Oppstart av MR bryst**

Tidspunkt for oppstart av MR undersøkelsene er avhengig av type genfeil (Sessa et al., 2023)- se tabell 17.1.

- **Øvre aldersgrense for MR bryst**

Det finnes ikke vitenskapelig grunnlag for å avgjøre når MR kontroller skal opphøre (Sardanelli et al., 2010; Sessa et al., 2023). Øvre aldersgrense for MR kontroller varierer mellom ulike land (Marmolejo et al., 2021). 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 (Phi et al., 2015). Etter en samlet vurdering, basert på retningslinjer i flere andre land (Madorsky-Feldman et al., 2016; Marmolejo et al., 2021; NICE, 2019) og tidligere norsk praksis, har vi i Norge valgt 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 (Sechopoulos et al., 2008) og det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap har carcinogen effekt på kjertelvevet (Kopans, 2007).

- **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 (Sabate et al., 2007).

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.

- **Billeddiagnostikk før risikoreduserende mastektomi**

Det bør gjøres MR bryst og 1-plans mammografi ≤ 6 måneder før risikoreduserende mastektomi.

Kvinner med påvist moderat penetrant genfeil (risikogruppe B)

Kvinner som har fått påvist genfeil forbundet med moderat økt risiko for brystkreft kan være kandidater for mammografikontroller (Sessa et al., 2023). Ved påvist sykdomsgivende genfeil i *CHEK2* eller *ATM* bør kvinnene tilbys årlig mammografi fra 40-60 års alder tilsvarende anbefaling for kvinner med økt risiko vurdert ut ifra familiehistorie, se punkt 17.3.3 og 17.3.4.

En spesiell variant i *ATM*-genet, c.7271T>G (p.Val2424Gly), er i flere studier vist å være forbundet med vesentlig høyere risiko for brystkreft enn andre varianter i *ATM*-genet (Bernstein et al., 2006; Goldgar et al., 2011; Southey et al., 2016). Kvinner som får påvist denne varianten bør vurderes for MR-kontroller av bryst tilsvarende kvinner med påvist høypenetrant genfeil, se punkt 17.3.1.

Det er de senere år dokumentert at kvinner med nevrofibromatose type 1 (NF1) har økt risiko for brystkreft, særlig før 50 års alder og at de oftere får cancere med dårlig prognose (Seminog et al., 2015; Sharif et al., 2007; Uusitalo et al., 2016; Yap et al., 2018). På bakgrunn av dette bør kvinner med påvist genfeil i *NF1*-genet tilbys årlig MR og mammografi med skråbilder fra 30-50 års alder (Carton et al., 2023). Etter fylte 50 år er det ikke indisert med oppfølging bortsett fra at de kan møte på invitasjoner til det offentlige Mammografiprogrammet annethvert år.

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 oppfordres til å møte på invitasjoner i det offentlige Mammografiprogrammet annet hvert år med henvisning til klinisk mammografi årene i mellom.

Kvinnene bør oppfordres til å møte på invitasjoner i det offentlige Mammografiprogrammet 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 (Sechopoulos et al., 2008). Det er heller ikke vist at mammografi under svangerskap medfører økt carcinogen effekt på kjertelvevet (Kopans, 2007).

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. Særsilt oppfølging av slike familier kan gjøres etter individuell vurdering.

Oversikt over anbefaling for bruk av billeddiagnostikk ved arvelig kreft

Tabell 17.2.

Kvinner med påvist høypenetrant genfeil (risikogruppe A)					
	Indiser t	Oppstart	Øvre aldersgrense	Indisert ved graviditet?	Indisert ved amming?
MR	Årlig	20/25/30 ¹	60 år ved tetthet ACR A/B og 70 år ved tetthet ACR C/D ¹	Nei	Evt ²
Mammografi	Årlig skrå	30 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 Avhengig av type genfeil, se tabell 17.1 for detaljer

2 MR eller 2-plans mammografi + ultralyd. Hvis ikke MR bør det suppleres med MR 4mnd etter avsluttet amming

3 Ingen mammografi ved *TP53*

Tabell 17.3.

Kvinner med påvist moderat penetrant genfeil og kvinner med økt risiko for brystkreft vurdert ut i fra familiehistorie (risikogruppe B og C)					
	Indiser t	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

Risikoreduserende kirurgi

Risikoreduserende mastektomi (RRM) er primært et tilbud til kvinner med påvist høypenetrant genfeil. Med dagens kunnskap gjelder dette *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11* og *CDH1* (tabell 17.1). 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. 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. Relative kontraindikasjoner og mulige kompliserende faktorer må tas med som en del av den individuelle vurderingen. Erkjent noe høyere risiko, som f.eks. BMI > 30, er ikke en absolutt kontraindikasjon mot rekonstruksjon, men pasienten skal være grundig informert på forhånd. Videre vil disse faktorene kunne medføre at pasienten ikke er aktuell for alle typer inngrep grunnet økt risiko for komplikasjoner. Medikamentell risikoreducerende behandling kan i noen tilfeller diskuteres der kirurgi ikke er aktuelt (se avsnitt 17.5).

Rekonstruksjonsmulighetene inkluderer rekonstruksjon med implantat og mer omfattende autologe rekonstruksjoner. Valg av operasjonsmetode må ta hensyn til pasientens eget ønske, kroppsbygning, komorbiditet og evt. risikofaktorer for komplikasjoner. Det er ikke mulig å oppnå 100 % risikoreduksjon. 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 (Peled et al., 2014; Yao et al., 2015).

Risikoreducerende mastektomi hos genfeilbærere uten brystkreft i sykehistorien

For friske kvinner med påvist *BRCA* genfeil reduseres risikoen for brystkreft ved RRM betydelig (Carbine et al., 2018; Domchek et al., 2010; Hartmann et al., 2001; Li et al., 2016). 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 (Ludwig et al., 2016). For pasienter med andre høypenetrante genfeil (tabell 17.1) savnes datagrunnlag, men det er sannsynlig at de også vil ha en risikoreduksjon og bør vurderes mtp RRM.

Tidspunkt for RRM bør diskuteres grundig med den enkelte kvinne.

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. Svært få får brystkreft før 30 års alder, og nytten av RRM er sannsynligvis høyest når det gjøres i alderen 30 – 55 år (Giannakeas et al., 2018; Kurian et al., 2010; Sessa et al., 2023). Med økende alder er indikasjonen for RRM mer relativ fordi nytten er mer usikker.

Unntaksvis kan det også være aktuelt med RRM hos kvinner med svært høy familiær belastning uten kjent genfeil, men det finnes ikke datagrunnlag for at dette gir noen overlevelsesgevinst.

Det er ingen holdepunkt for at sentinel node diagnostikk er nødvendig (Nagaraja et al., 2016).

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

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** (Trainer et al., 2010).

Pasienter som har fått eller er under behandling for ovarialkreft kan i noen tilfeller være aktuell for RRM. Dette må vurderes individuelt basert på alder, sykdomsstadium og prognose (Oliveira et al., 2023).

- **Primær kirurgisk behandling**

Prospektive, randomiserte studier som sammenligner brystbevarende kirurgi (BCT) med mastektomi hos kvinner med *BRCA*-genfeil vil mest sannsynlig aldri gjennomføres. En metaanalyse som inkluderer data fra 23 observasjonsstudier, inkluderer 3807 pasienter fra *BRCA*-positive familier, viser i overkant fire ganger forhøyet risiko for lokoregionale tilbakefall etter brystbevarende kirurgi når en sammenligner med mastektomi (HR = 4.54; 95 % CI = 2,77–7,42). Det er ingen signifikant forskjell i brystkreftspesifikk eller total dødelighet mellom de to gruppene (Li et al., 2016). På generelt grunnlag anbefales ikke BCT hos kvinner med *BRCA*-genfeil. BCT kan likevel vurderes der økt risiko for ipsilateralt residiv eller kontralateral cancer ikke vil ha prognostisk betydning eller kvinnen selv ønsker det etter grundig informasjon om den økte risikoen. 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 % (Kuchenbaecker et al., 2017; Nichols et al., 2011; Rubino et al., 2010). Kvinner med *BRCA*-genfeil har økt risiko for kontralateral brystkreft (Metcalf et al., 2014; Metcalfe et al., 2004; Molina-Montes et al., 2014; Morra et al., 2023; Yadav et al., 2023). I en prospektiv studie ble den kumulative insidensen 20 år etter index cancer funnet å være 41 % hos kvinner med *BRCA1*-genfeil og 26 % hos kvinner med *BRCA2*-genfeil (Kuchenbaecker et al., 2017). Risiko for kontralateral brystkreft avtar med økende alder. Gevinsten av CPM er mest sannsynlig høyere jo yngre pasientene er, men det er usikkert om inngrepet gir en gevinst på overlevelse (Carbine et al., 2018). Den økte risikoen for ny sykdom kan være argument for CPM. Bilateral mastektomi bør tilbys ved påvist høypenetrant genfeil, men alder og prognostiske faktorer ved index cancer bør være med i behandlingsanbefalingen.

Risikoreduserende bilateral salpingo-ooforektomi

Kvinner med genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* har økt risiko for epitelial eggstokkreft, oftest av høygradig serøs type (Kuchenbaecker et al., 2017). Friske kvinner med påvist genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* anbefales risikoreduserende salpingo-ooforektomi, se Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft (<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft--handlingsprogram>) (Sessa et al., 2023). Hormonsubstitusjon etter inngrepet skal gis til alle kvinner som ikke har hatt brystkreft, fram til alder for naturlig menopause (<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft--handlingsprogram>).

[kreft--handlingsprogram](#)) (Sessa et al., 2023). Risikoreduserende salpingo-ooforektomi har også vist effekt på overlevelse hos kvinner med gjennomgått brystkreft (Finch et al., 2014; Metcalfe et al., 2015), men i slike tilfeller bør det som vanlig tas hensyn til behandling av aktuell kreftsykdom, prognose, alder og eventuell komorbiditet.

Genfeil i *RAD51C* eller *RAD51D* er forbundet med moderat økt risiko for brystkreft og eggstokkreft (Yang et al., 2020b). Kvinner med genfeil i disse genene bør få tilbud om risikoreduserende bilateral salpingooforektomi ved 45-50 års alder (Sessa et al., 2023).

Onkologisk behandling av arvelig brystkreft

For neoadjuvant behandling av brystkreft hos kvinner med *BRCA*-genfeil vises det til handlingsprogrammet, kapittel [Error: Reference source not found](#).

Adjuvant behandling, se 7.6.9 (olaparib). St Gallen konsensus 2023 anbefalte tilbud om genetisk testing til alle pasienter som passer inklusjonskriteriene for OlympiA-studien og dermed er aktuell for adjuvant PARP-hemmer (Curigliano et al., 2023).

Metastatisk brystkreft, kap 13.4.1 og 13.4.2 (PARP-hemmere)

Stråleterapi, se 6.1.11

NB! Spesielt ved kimbane genfeil i *TP53*: På grunn av økt risiko for stråleindusert kreft bør strålebehandling unngås dersom mulig. Mastektomi er førstevalg hos kvinner med brystkreft og kimbane genfeil i *TP53* (Tung et al., 2020).

Risiko-reduserende medikamentell behandling:

Risiko-reduserende medikamentell behandling med tamoxifen, raloxifen eller aromatasehemmer er drøftet av ESMO clinical practical guideline i 2023. Det er lite data på nytte hos pasienter med kjent patogen variant i germline predisponerende gener som *BRCA1/2*, men oppsummert i konsensus-anbefalingen så åpnes det for å vurdere dette hos pasienter som ikke ønsker risiko-reduserende kirurgi eller som har en risikovurdering som ikke fører til anbefaling om kirurgi (anbefaling C) (Sessa et al., 2023). Dette støttes også av en artikkel som ser på bruken av tamoxifen ved kjent *BRCA1/2* mutasjon hvor det var lavere andel brystkreft hos de som tar tamoxifen sammenlignet med kontroll-gruppen etter en median oppfølging på 6.8 år (HR 0.64, $p=0.05$) (Kotsopoulos et al., 2023).

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 (Iodice et al., 2010; Moorman et al., 2013).

Selv om det ikke er kontraindisert med p-piller, bør friske kvinner med arvelig økt risiko for brystkreft tilbys ikke-hormonelle prevensjonsmidler som alternativ når dette er egnet, og unngå lengre perioder med eksogen hormontilførsel (Sessa et al., 2023).

- Bernstein, J. L., Teraoka, S., Southey, M. C., Jenkins, M. A., Andrulis, I. L., Knight, J. A., . . . Concannon, P. (2006). Population-based estimates of breast cancer risks associated with ATM gene variants c.7271T>G and c.1066-6T>G (IVS10-6T>G) from the Breast Cancer Family Registry. *Human mutation*, 27(11), 1122–1128. <https://doi.org/10.1002/humu.20415>
- Berrington de Gonzalez, A., Berg, C. D., Visvanathan, K., & Robson, M. (2009). Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(3), 205–209. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn440>
- Blair, V. R., McLeod, M., Carneiro, F., Coit, D. G., D'Addario, J. L., van Dieren, J. M., . . . Guilford, P. (2020). Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *The Lancet. Oncology*, 21(8), e386–e397. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9)
- Breast Cancer Association, C., Mavaddat, N., Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., Gonzalez-Neira, A., . . . Easton, D. F. (2022). Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. *JAMA oncology*, 8(3), e216744. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6744>
- Breast Cancer Association Consortium, Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Luccarini, C., . . . Easton, D. F. (2021). Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 428–439. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913948>
- Carbine, N. E., Lostumbo, L., Wallace, J., & Ko, H. (2018). Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD002748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002748.pub4>
- Carton, C., Evans, D. G., Blanco, I., Friedrich, R. E., Ferner, R. E., Farschtschi, S., . . . Group, E. G. N. T. M. G. (2023). ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*, 56, 101818. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101818>
- Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., . . . St Gallen Consensus Conference Panelists. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of oncology*, 34(11), 970–986. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>

- Danish Breast Cancer Group. (2023). *Arvelig mammacancer: henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi*. (Version 2.0). København: DBCG. Hentet fra https://www.dmcg.dk/SysSiteAssets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_arvelig-cancer-mamma_v.2.0_admgodk_02012023.pdf
- Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., Lynch, H. T., Isaacs, C., . . . Rebbeck, T. R. (2010). Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 304(9), 967–975. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1237>
- Evans, D. G., Kesavan, N., Lim, Y., Gadde, S., Hurley, E., Massat, N. J., . . . Duffy, S. W. (2014). MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast cancer research and treatment*, 145(3), 663–672. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2931-9>
- Evans, D. G., Sithambaram, S., van Veen, E. M., Burghel, G. J., Schlecht, H., Harkness, E. F., . . . Woodward, E. R. (2023). Differential involvement of germline pathogenic variants in breast cancer genes between DCIS and low-grade invasive cancers. *Journal of medical genetics*, 60(8), 740–746. <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108790>
- Finch, A. P., Lubinski, J., Moller, P., Singer, C. F., Karlan, B., Senter, L., . . . Narod, S. A. (2014). Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of clinical oncology*, 32(15), 1547–1553. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.2820>
- Fortuno, C., James, P. A., & Spurdle, A. B. (2018). Current review of TP53 pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. *Human mutation*, 39(12), 1764–1773. <https://doi.org/10.1002/humu.23656>
- Frebourg, T., Bajalica Lagercrantz, S., Oliveira, C., Magenheimer, R., & Evans, D. G. (2020). Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *European journal of human genetics : EJHG*, 28(10), 1379–1386. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4>
- Gao, C., Polley, E. C., Hart, S. N., Huang, H., Hu, C., Gnanaolivu, R., . . . Kraft, P. (2021). Risk of Breast Cancer Among Carriers of Pathogenic Variants in Breast Cancer Predisposition Genes Varies by Polygenic Risk Score. *Journal of clinical oncology*, 39(23), 2564–2573. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01992>
- Giannakeas, V., & Narod, S. A. (2018). The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. *Breast cancer research and treatment*, 167(1), 263–267. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4476-1>
- Goldgar, D. E., Healey, S., Dowty, J. G., Da Silva, L., Chen, X., Spurdle, A. B., . . . Chenevix-Trench, G. (2011). Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast cancer research*, 13(4), R73. <https://doi.org/10.1186/bcr2919>
- Grindedal, E. M., Heramb, C., Karsrud, I., Ariansen, S. L., Maehle, L., Undlien, D. E., . . . Schlichting, E. (2017). Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer*, 17(1), 438. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3422-2>

- Hanson, H., Astiazaran-Symonds, E., Amendola, L. M., Balmana, J., Foulkes, W. D., James, P., . . . Guidelines Committee. Electronic address, d. a. n. (2023). Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine*, 25(10), 100870.
<https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100870>
- Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Schaid, D. J., Frank, T. S., Soderberg, C. L., Sitta, D. L., . . . Jenkins, R. B. (2001). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(21), 1633–1637. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.21.1633>
- Hendricks, L. A. J., Hoogerbrugge, N., Mensenkamp, A. R., Brunet, J., Lleuger-Pujol, R., Hoberg-Vetti, H., . . . Vos, J. R. (2023). Cancer risks by sex and variant type in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, 115(1), 93–103. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac188>
- Hoberg-Vetti, H., Bjorvatn, C., Fiane, B. E., Aas, T., Woie, K., Espelid, H., . . . Hoogerbrugge, N. (2016). BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study. *European journal of human genetics : EJHG*, 24(6), 881–888.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.196>
- Hu, C., Hart, S. N., Gnanaolivu, R., Huang, H., Lee, K. Y., Na, J., . . . Couch, F. J. (2021). A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 440–451.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>
- Iodice, S., Barile, M., Rotmensz, N., Feroce, I., Bonanni, B., Radice, P., . . . Gandini, S. (2010). Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *European journal of cancer*, 46(12), 2275–2284.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.018>
- Kopans, D. B. (2007). *Breast Imaging* (3. utg.). Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins.
- Kotsopoulos, J., Gronwald, J., Huzarski, T., Aeilts, A., Randall Armel, S., Karlan, B., . . . and the Hereditary Breast Cancer Clinical Study, G. (2023). Tamoxifen and the risk of breast cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast cancer research and treatment*, 201(2), 257–264. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06991-3>
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., . . . Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 317(23), 2402–2416.
<https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
- Kurian, A. W., Sigal, B. M., & Plevritis, S. K. (2010). Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology*, 28(2), 222–231. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.7991>
- Li, X., You, R., Wang, X., Liu, C., Xu, Z., Zhou, J., . . . Zou, Q. (2016). Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical cancer research*, 22(15), 3971–3981.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-15-1465>

- Ludwig, K. K., Neuner, J., Butler, A., Geurts, J. L., & Kong, A. L. (2016). Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *American journal of surgery*, 212(4), 660–669. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.06.010>
- Madorsky-Feldman, D., Sklair-Levy, M., Perri, T., Laitman, Y., Paluch-Shimon, S., Schmutzler, R., . . . Friedman, E. (2016). An international survey of surveillance schemes for unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*, 157(2), 319–327. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3805-0>
- Marmolejo, D. H., Wong, M. Y. Z., Bajalica-Lagercrantz, S., Tischkowitz, M., Balmana, J., & extended, E. R. N. G. T. G. (2021). Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. *European journal of human genetics : EJHG*, 64(12), 104350. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104350>
- Metcalfe, K., Gershman, S., Ghadirian, P., Lynch, H. T., Snyder, C., Tung, N., . . . Narod, S. A. (2014). Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*, 348, g226. <https://doi.org/10.1136/bmj.g226>
- Metcalfe, K., Lynch, H. T., Foulkes, W. D., Tung, N., Kim-Sing, C., Olopade, O. I., . . . Narod, S. A. (2015). Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA oncology*, 1(3), 306–313. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0658>
- Metcalfe, K., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Tung, N., Olivotto, I., Warner, E., . . . Narod, S. A. (2004). Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology*, 22(12), 2328–2335. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.033>
- Molina-Montes, E., Perez-Nevot, B., Pollan, M., Sanchez-Cantalejo, E., Espin, J., & Sanchez, M. J. (2014). 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*, 23(6), 721–742. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.10.005>
- Moorman, P. G., Havrilesky, L. J., Gierisch, J. M., Coeytaux, R. R., Lowery, W. J., Peragallo Urrutia, R., . . . Myers, E. R. (2013). Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 31(33), 4188–4198. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.48.9021>
- Morra, A., Mavaddat, N., Muranen, T. A., Ahearn, T. U., Allen, J., Andrulis, I. L., . . . Schmidt, M. K. (2023). The impact of coding germline variants on contralateral breast cancer risk and survival. *American journal of human genetics*, 110(3), 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.02.003>
- Møller, P., Stormorken, A., Holmen, M. M., Hagen, A. I., Vabø, A., & Mæhle, L. (2014). The clinical utility of genetic testing in breast cancer kindreds: a prospective study in families without a demonstrable BRCA mutation. *Breast cancer research and treatment*, 144(3), 607–614. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2902-1>

- Nagaraja, V., Edirimanne, S., & Eslick, G. D. (2016). Is Sentinel Lymph Node Biopsy Necessary in Patients Undergoing Prophylactic Mastectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The breast journal*, 22(2), 158–165.
<https://doi.org/10.1111/tbj.12549>
- NICE. (20. november 2019). 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. Hentet 11. mai 2020, fra
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/Early-detection-of-breast-cancer-by-surveillance>
- Nichols, H. B., Berrington de González, A., Lacey, J. V., Jr., Rosenberg, P. S., & Anderson, W. F. (2011). Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *Journal of clinical oncology*, 29(12), 1564–1569.
<https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.7395>
- Oliveira, D., Fernandes, S., Miguel, I., Fragoso, S., & Vaz, F. (2023). Is There a Role for Risk-Reducing Bilateral Breast Surgery in BRCA1/2 Ovarian Cancer Survivors? An Observational Study. *Current oncology*, 30(9), 7810–7817.
<https://doi.org/10.3390/curroncol30090567>
- Peled, A. W., Irwin, C. S., Hwang, E. S., Ewing, C. A., Alvarado, M., & Esserman, L. J. (2014). Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Annals of surgical oncology*, 21(1), 37–41. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3230-0>
- Phi, X. A., Houssami, N., Obdeijn, I. M., Warner, E., Sardanelli, F., Leach, M. O., . . . de Bock, G. H. (2015). Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age $\geq$ 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 33(4), 349–356.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.6232>
- Regionala cancercentrum i samverkan. (2023). Kapitel 10: Ärftlig bröstcancer. I: *Nationellt vårdprogram bröstcancer*. (Version: 4.3). Stockholm: Regionala cancercentrum i samverkan. Hentet fra
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/>
- Rubino, C., Arriagada, R., Delaloge, S., & Lê, M. G. (2010). Relation of risk of contralateral breast cancer to the interval since the first primary tumour. *British Journal of Cancer*, 102(1), 213–219. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605434>
- Sabate, J. M., Clotet, M., Torrubia, S., Gomez, A., Guerrero, R., de las Heras, P., & Lerma, E. (2007). Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics*, 27 Suppl 1, S101–124.
<https://doi.org/10.1148/rg.27si075505>
- Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F. J., . . . Wilson, R. (2010). Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *European journal of cancer*, 46(8), 1296–1316.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.015>

- Sechopoulos, I., Suryanarayanan, S., Vedantham, S., D'Orsi, C. J., & Karellas, A. (2008). Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology*, 246(2), 434–443.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2462070256>
- Seminog, O. O., & Goldacre, M. J. (2015). Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *British Journal of Cancer*, 112(9), 1546–1548.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.78>
- Sessa, C., Balmana, J., Bober, S. L., Cardoso, M. J., Colombo, N., Curigliano, G., . . . clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2023). Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of oncology*, 34(1), 33–47.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>
- Sharif, S., Moran, A., Huson, S. M., Iddenden, R., Shenton, A., Howard, E., & Evans, D. G. (2007). Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *Journal of medical genetics*, 44(8), 481–484. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049346>
- Southey, M. C., Goldgar, D. E., Winqvist, R., Pyrkäs, K., Couch, F., Tischkowitz, M., . . . Milne, R. L. (2016). PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of medical genetics*, 53(12), 800–811.
<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103839>
- Tischkowitz, M., Balmana, J., Foulkes, W. D., James, P., Ngeow, J., Schmutzler, R., . . . Guidelines, C. (2021). Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine*, 23(8), 1416–1423.
<https://doi.org/10.1038/s41436-021-01151-8>
- Tischkowitz, M., Colas, C., Pouwels, S., Hoogerbrugge, N., Group, P. G. D., & European Reference Network, G. (2020). Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*, 28(10), 1387–1393. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0651-7>
- Trainer, A. H., Lewis, C. R., Tucker, K., Meiser, B., Friedlander, M., & Ward, R. L. (2010). The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, 7(12), 708–717.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.175>
- Tung, N. M., Boughie, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., . . . Zakalik, D. (2020). Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology*, 38(18), 2080–2106.
<https://doi.org/10.1200/jco.20.00299>
- Uusitalo, E., Rantanen, M., Kallionpää, R. A., Pöyhönen, M., Leppävirta, J., Ylä-Outinen, H., . . . Peltonen, J. (2016). Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Journal of clinical oncology*, 34(17), 1978–1986.
<https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.3576>

- Vreemann, S., van Zelst, J. C. M., Schlooz-Vries, M., Bult, P., Hoogerbrugge, N., Karssemeijer, N., . . . Mann, R. M. (2018). The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI. *Breast cancer research*, 20(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1019-6>
- Wagner, A., Aretz, S., Auranen, A., Bruno, M. J., Cavestro, G. M., Crosbie, E. J., . . . Moslein, G. (2021). The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *Journal of clinical medicine*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/jcm10030473>
- Xicola, R. M., Li, S., Rodriguez, N., Reinecke, P., Karam, R., Speare, V., . . . Llor, X. (2019). Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *Journal of medical genetics*, 56(12), 838–843. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-105991>
- Yadav, S., Boddicker, N. J., Na, J., Polley, E. C., Hu, C., Hart, S. N., . . . Couch, F. J. (2023). Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *Journal of clinical oncology*, 41(9), 1703–1713. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01239>
- Yang, X., Leslie, G., Doroszuk, A., Schneider, S., Allen, J., Decker, B., . . . Tischkowitz, M. (2020a). Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *Journal of clinical oncology*, 38(7), 674–685. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>
- Yang, X., Song, H., Leslie, G., Engel, C., Hahnen, E., Auber, B., . . . Antoniou, A. C. (2020b). Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(12), 1242–1250. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>
- Yao, K., Liederbach, E., Tang, R., Lei, L., Czechura, T., Sisco, M., . . . Smith, B. L. (2015). Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Annals of surgical oncology*, 22(2), 370–376. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3883-3>
- Yap, Y. S., Munusamy, P., Lim, C., Chan, C. H. T., Prawira, A., Loke, S. Y., . . . Lee, A. S. G. (2018). Breast cancer in women with neurofibromatosis type 1 (NF1): a comprehensive case series with molecular insights into its aggressive phenotype. *Breast cancer research and treatment*, 171(3), 719–735. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4851-6>

Metode og prosess – handlingsprogram på kreftområdet

Bakgrunn

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft er utarbeidet av en oppdateringsgruppe for nasjonalt brystkreftbehandlingsprogram med representanter for alle de regionale helseforetakene, og i samarbeid med Helsedirektoratet.

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

De nasjonale handlingsprogrammene representerte en videreføring av faggruppens arbeid. Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet.

Formål med handlingsprogrammet

Nasjonale handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft (Nasjonale handlingsprogram) skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Rettslig betydning

Helsedirektoratet skal utvikle, formidle og vedlikeholde normerende produkter, det vil si nasjonale faglige retningslinjer, nasjonale veiledere, nasjonal faglig råd og pakkeforløp, som understøtter målene for helse- og omsorgstjenesten.

Nasjonale anbefalinger og råd skal baseres på kunnskap om god praksis, og skal bidra til kontinuerlig forbedring av virksomhet og tjenester, jf. [spesialisthelsetjenesteloven § 7-3](#), [helse- og omsorgstjenesteloven § 12-5](#) og [folkehelseloven § 24](#).

Anbefalinger/råd utgitt av Helsedirektoratet er ikke rettslig bindende, men er faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet.

I situasjoner der helsepersonell velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra gitte anbefalinger, skal dette dokumenteres, jf. [journalforskriften § 6, bokstav g](#). Helsepersonell bør være forberedt på å begrunne sine valg i eventuelle klagesaker eller ved tilsyn.

Målgrupper

Målgrupper for de nasjonale handlingsprogrammene er spesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi. De vil også være av interesse for allmennleger, pasienter, pårørende og andre aktører på kreftfeltet.

Handlingsprogram og Nye metoder

De regionale helseforetakene har ansvar for Nye metoder, et felles system for å beslutte hvilke metoder som kan tilbys i spesialisthelsetjenesten. Nye metoder er et prioriteringsverktøy.

Beslutningene i Nye metoder gjelder nasjonalt, les mer her: [Bakgrunn: Hvorfor har vi Nye metoder?](#)

Handlingsprogram og andre normerende produkter kan ikke anbefale legemidler eller andre metoder som ikke har finansiering i den offentlige helsetjenesten. Handlingsprogrammene oppdateres i overenstemmelse med beslutninger i Nye metoder.

Kunnskapsbasert metode

Kunnskapsbasert praksis innebærer at både forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert klinisk kunnskap og pasientenes/ brukernes ønsker og behov vurderes samlet. I utarbeidelsen og revidering av nasjonale handlingsprogram har det ikke vært med brukerrepresentanter i gruppene.

Innholdet i en retningslinje skal baseres på et oppdatert, gjennomarbeidet og dokumentert kunnskapsgrunnlag. Det innebærer at forskningslitteratur, klinisk erfaring og brukererfaring vurderes opp mot ønskede og uønskede konsekvenser av et tiltak. På områder der det er funnet mindre forskningsbasert kunnskap, og/eller overføringsverdien fra internasjonal til norsk helsetjeneste er lav, blir klinisk kunnskap og brukerkunnskap tillagt større vekt.

Dette nasjonale handlingsprogrammet inneholder svært mange anbefalinger. Det er ikke praktisk mulig, innenfor gitte ressursrammer, å samle all relevant forskningsbasert kunnskap for hver anbefaling. Den forskningsbaserte kunnskapen er hovedsakelig basert på forskning identifisert i anerkjente internasjonale retningslinjer og nyere studier. Det er heller ikke praktisk mulig å gjennomgående bruke GRADE eller SIGN-metodikken for gradering av kunnskapsgrunnlaget.

Handlingsprogram og andre normerende produkter skal også forholde seg til prioriteringskriteriene og ressursbruk. Med ressurser menes direkte kostnader, men også personell og tidsbruk.

Grad av normering

Grad av normering angis i teksten i hver enkelt anbefaling/råd:

- Når Helsedirektoratet skriver «skal», betyr det at anbefalingen/rådet er basert på lov eller forskrift, eller når det er så klart faglig forankret at det sjelden er forsvarlig å ikke gjøre som anbefalt
- Når det står «bør» eller «anbefaler», er det en sterk anbefaling/råd som vil gjelde i de aller fleste tilfeller
- Når det står «kan» eller «foreslår» er det en svak anbefaling/råd der ulike valg kan være riktig for ulike pasienter

Tilhørende normerende publikasjoner

- [Pakkeforløp for brystkreft](#)
- [Diagnoseveileder for brystkreft](#)
- [Pårørendeveileder](#)
- [Seneffekter etter kreftbehandling](#)
- [Fastlegens rolle ved kreft](#)

[Les mer om Pakkeforløp for brystkreft.](#)

Det er egne [Diagnoseveiledere](#) for inngang til pakkeforløp for kreft.

[Les mer om Pakkeforløp hjem for pasienter med kreft.](#)

Arbeidsform og deltagere

Handlingsprogrammet utarbeides/oppdateres av en arbeidsgruppe/oppdateringsgruppe oppnevnt av Helsedirektoratet. Representantene i gruppen er utnevnt av de regionale helseforetakene.

Helsedirektoratets bearbeidelse og gjennomgang av utkast til handlingsprogram, blir handlingsprogrammet publisert på Helsedirektoratets nettside:

[Kreft - Helsedirektoratet](#)

Dette er en 22. utgave av Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft.

Arbeidsgruppe

Bjørn Naume (leder)	onkolog	Oslo universitetssykehus
Helle Skjerven	kirurg	Drammen sykehus
Sunil Xavier Raj	onkolog	St. Olavs hospital
Egil Støre Blix	onkolog	Universitetssykehuset Nord-Norge
Annette Heie	kirurg	Haukeland universitetssykehus
Bodil Aasvang Olsen	allmennpraktiker	
Line Christiansen	allmennpraktiker	

Kontaktpersoner i Helsedirektoratet

Hege Wang, seniorrådgiver, Avdeling fagutvikling spesialisthelsetjenester

Fagansvarlig på kreftområdet er Sissi Espetvedt: sissi.leyell.espetvedt@helsedir.no

Habilitet

Representantene i arbeids-/oppdateringsgruppen har fylt ut Helsedirektoratets habilitetsskjema.

Ingen interesser med konsekvenser for deltakelse i arbeidet er identifisert. Skjemaene er arkivert i Helsedirektoratet.

Referanser

Helsedirektoratet. (2012). Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer (IS-1870). ISBN-nr. 978-82-8081-225-4. Hentet fra <https://www.helsedirektoratet.no/>

Øvrige referanser fremkommer bakerst i handlingsprogrammet.

Referanser

- Abeloos, C. H., Purswani, J. M., Galavis, P., McCarthy, A., Hitchen, C., Choi, J. I., & Gerber, N. K. (2023). Different Re-Irradiation Techniques after Breast-Conserving Surgery for Recurrent or New Primary Breast Cancer. *Current oncology*, 30(1), 1151-1163. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010088>
- Aberizk, W. J., Silver, B., Henderson, I. C., Cady, B., & Harris, J. R. (1986). The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer*, 58(6), 1214-1218.
- Abner, A. L., Recht, A., Eberlein, T., Come, S., Shulman, L., Hayes, D., . . . Harris, J. R. (1993). Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 11(1), 44-48. <https://doi.org/10.1200/jco.1993.11.1.44>
- ACOG. (2014). *Tamoxifen and Uterine Cancer* (Committee Opinion Number 601, June 2014). Washington, DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Gynecologic Practice. Hentet fra <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2014/06/tamoxifen-and-uterine-cancer>
- Aebi, S., Gelber, S., Anderson, S. J., Láng, I., Robidoux, A., Martin, M., . . . Wapnir, I. L. (2014). Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 15(2), 156-163. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70589-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70589-8)
- Agresti, R., Martelli, G., Sandri, M., Tagliabue, E., Carcangiu, M. L., Maugeri, I., . . . Pierotti, M. A. (2014). Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). *Cancer*, 120(6), 885-893. <https://doi.org/10.1002/cncr.28499>
- Albain, K. S., Barlow, W. E., Shak, S., Hortobagyi, G. N., Livingston, R. B., Yeh, I. T., . . . Hayes, D. F. (2010). Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 11(1), 55-65. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70314-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70314-6)
- Alkis, N., Durnali, A. G., Arslan, U. Y., Kocer, M., Onder, F. O., Tokluoglu, S., . . . Altundag, K. (2011). Optimal timing of adjuvant treatment in patients with early breast cancer. *Medical oncology*, 28(4), 1255-1259. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9566-4>
- Allred, D. C., Anderson, S. J., Paik, S., Wickerham, D. L., Nagtegaal, I. D., Swain, S. M., . . . Wolmark, N. (2012). Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of clinical oncology*, 30(12), 1268-1273. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.0141>
- Alpert, T. E., Kuerer, H. M., Arthur, D. W., Lannin, D. R., & Haffty, B. G. (2005). Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 63(3), 845-851. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.035>
- Alterio, D., Jereczek-Fossa, B. A., Franchi, B., D'Onofrio, A., Piazzzi, V., Rondi, E., . . . Orecchia, R. (2007). Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a retrospective analysis of seventy-three patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 67(1), 144-150. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.051>
- Amant, F., Han, S. N., Gziri, M. M., Vandenbroucke, T., Verheeecke, M., & Van Calsteren, K. (2015a). Management of cancer in pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 29(5), 741-753. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.02.006>
- Amant, F., Loibl, S., Neven, P., & Van Calsteren, K. (2012). Breast cancer in pregnancy. *Lancet*, 379(9815), 570-579. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61092-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61092-1)
- Amant, F., Vandenbroucke, T., Verheeecke, M., Fumagalli, M., Halaska, M. J., Boere, I., . . . Van Calsteren, K. (2015b). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 373(19), 1824-1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508913>

- Amant, F., von Minckwitz, G., Han, S. N., Bontenbal, M., Ring, A. E., Giermek, J., . . . Loibl, S. (2013). Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *Journal of clinical oncology*, 31(20), 2532-2539. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.6335>
- American College of Radiology. (2007). Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 205(2), 362-376. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.057>
- Amir, E., Seruga, B., Niraula, S., Carlsson, L., & Ocana, A. (2011). Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(17), 1299-1309. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr242>
- An, X., Lei, X., Huang, R., Luo, R., Li, H., Xu, F., . . . Shi, Y. (2020). Adjuvant chemotherapy for small, lymph node-negative, triple-negative breast cancer: A single-center study and a meta-analysis of the published literature. *Cancer*, 126 Suppl 16, 3837-3846. <https://doi.org/10.1002/cncr.32878>
- Anbazhagan, R., Fujii, H., & Gabrielson, E. (1999). Microsatellite instability is uncommon in breast cancer. *Clinical cancer research*, 5(4), 839-844.
- Anderson, S. J., Wapnir, I., Dignam, J. J., Fisher, B., Mamounas, E. P., Jeong, J. H., . . . Wolmark, N. (2009). 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. *Journal of clinical oncology*, 27(15), 2466-2473. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8424>
- Andersson, M., Lidbrink, E., Bjerre, K., Wist, E., Enevoldsen, K., Jensen, A. B., . . . Langkjer, S. T. (2011). Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *Journal of clinical oncology*, 29(3), 264-271. <https://doi.org/10.1200/Jco.2010.30.8213>
- Andre, F., Broglio, K., Roche, H., Martin, M., Mackey, J. R., Penault-Llorca, F., . . . Puztai, L. (2008). Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *Journal of clinical oncology*, 26(16), 2636-2643. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9146>
- Andre, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., . . . Group, S.-S. (2019a). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929-1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
- André, F., Ciruelos, E. M., Juric, D., Loibl, S., Campone, M., Mayer, I. A., . . . Rugo, H. S. (2021). Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of oncology*, 32(2), 208-217. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>
- André, F., Hee Park, Y., Kim, S. B., Takano, T., Im, S. A., Borges, G., . . . Krop, I. (2023). Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 401(10390), 1773-1785. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00725-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00725-0)
- Andre, F., Ismaila, N., Allison, K. H., Barlow, W. E., Collyar, D. E., Damodaran, S., . . . Stearns, V. (2022). Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 40(16), 1816-1837. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00069>
- Andre, F., Ismaila, N., Henry, N. L., Somerfield, M. R., Bast, R. C., Barlow, W., . . . Stearns, V. (2019b). 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. *Journal of clinical oncology*, 37(22), 1956-1964. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00945>

- Appelt, A. L., Vogelius, I. R., & Bentzen, S. M. (2013). Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 25(3), 147-152. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.07.012>
- Arthur, D. W., Winter, K. A., Kuerer, H. M., Haffty, B., Cuttino, L., Todor, D. A., . . . White, J. R. (2020). Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(1), 75-82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4320>
- Ashkanani, F., Sarkar, T., Needham, G., Coldwells, A., Ah-See, A. K., Gilbert, F. J., . . . Heys, S. D. (2001). What is achieved by mammographic surveillance after breast conservation treatment for breast cancer? *American journal of surgery*, 182(3), 207-210. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00704-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00704-8)
- Asleh, K., Lluch, A., Goytain, A., Barrios, C., Wang, X. Q., Torrecillas, L., . . . Martin, M. (2023). Triple-Negative PAM50 Non-Basal Breast Cancer Subtype Predicts Benefit from Extended Adjuvant Capecitabine. *Clinical cancer research*, 29(2), 389-400. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-22-2191>
- Aubert, R. E., Stanek, E. J., Yao, J., Teagarden, J. R., Subar, M., Epstein, R. S., . . . Flockhart, D. A. (2009). Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *Journal of clinical oncology*, 27(18 suppl), abstract CRA508.
- Avila, A., Bartholomew, A. J., Sosin, M., Deldar, R., Griffith, K. F., Willey, S. C., . . . Tousimis, E. A. (2020). Acute Postoperative Complications in Prepectoral versus Subpectoral Reconstruction following Nipple-Sparing Mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*, 146(6), 715e-720e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007326>
- Azim, H. A., Jr., Santoro, L., Russell-Edu, W., Pentheroudakis, G., Pavlidis, N., & Peccatori, F. A. (2012a). Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treatment Reviews*, 38(7), 834-842. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.004>
- Azim, A. A., Costantini-Ferrando, M., & Oktay, K. (2012b). Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. *Journal of clinical oncology*, 26(16), 2630-2635. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8700>
- Aziz, S., Wik, E., Knutsvik, G., Klingen, T. A., Chen, Y., Davidsen, B., . . . Akslen, L. A. (2017). Extra-nodal extension is a significant prognostic factor in lymph node positive breast cancer. *PLoS ONE*, 12(2), e0171853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171853>
- Bachelot, T., Bourcier, C., Cropet, C., Ray-Coquard, I., Ferrero, J. M., Freyer, G., . . . Pujade-Lauraine, E. (2012). Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of clinical oncology*, 30(22), 2718-2724. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0708>
- Baek, S. Y., Noh, W. C., Ahn, S. H., Kim, H. A., Ryu, J. M., Kim, S. I., . . . Kim, H. J. (2023). Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer After Chemotherapy: An 8-Year Follow-Up of the ASTRRA Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(31), 4864-4871. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00557>
- Bailey, A. G., Brown, J. N., & Hammond, J. M. (2021). Cryotherapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Journal of oncology pharmacy practice*, 27(1), 156-164. <https://doi.org/10.1177/1078155220959431>
- Baker, N. F., Baecher, K. M., Hart, A. M., Styblo, T. M., Carlson, G. W., & Losken, A. (2020). The impact of axillary node surgery on outcomes following immediate breast reconstruction. *The breast journal*, 26(11), 2170-2176. <https://doi.org/10.1111/tbj.14070>

- Baltzer, P., Mann, R. M., Lima, M., Sigmund, E. E., Clauser, P., Gilbert, F. J., . . . Le Bihan, D. (2020). Diffusion-weighted imaging of the breast-a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *European radiology*, 30(3), 1436-1450. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06510-3>
- Banke, A., Fosbøl, E. L., Møller, J. E., Gislason, G. H., Andersen, M., Bernsdorf, M., . . . Ejlersen, B. (2018). Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *European journal of heart failure*, 20(10), 1447-1453. <https://doi.org/10.1002/ehf.1168>
- Banuelos, J., Sabbagh, M. D., Roh, S. G., Nguyen, M. T., Lemaire, V., Tran, N. V., . . . Sharaf, B. (2019). Infections following Immediate Implant-Based Breast Reconstruction: A Case-Control Study over 11 Years. *Plastic and reconstructive surgery*, 144(6), 1270-1277. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006202>
- Bardia, A., Cortés, J., Bidard, F. C., Neven, P., Garcia-Sáenz, J., Aftimos, P., . . . Kaklamani, V. (2024a). Elacestrant in ER+, HER2- Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. *Clinical cancer research*, 30(19), 4299-4309. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-24-1073>
- Bardia, A., Hu, X., Dent, R., Yonemori, K., Barrios, C. H., O'Shaughnessy, J. A., . . . Curigliano, G. (2024b). Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 391(22), 2110-2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086>
- Bardia, A., Rugo, H. S., Tolaney, S. M., Loirat, D., Punie, K., Oliveira, M., . . . Hurvitz, S. A. (2024c). Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. *Journal of clinical oncology*, 42(15), 1738-1744. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01409>
- Bartelink, H., Horiot, J. C., Poortmans, P., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Barillot, I., . . . Pierart, M. (2001). Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1378-1387. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010874>
- Bartelink, H., Horiot, J. C., Poortmans, P. M., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Fourquet, A., . . . Collette, L. (2007). 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. *Journal of clinical oncology*, 25(22), 3259-3265.
- Bartelink, H., Maingon, P., Poortmans, P., Weltens, C., Fourquet, A., Jager, J., . . . Collette, L. (2015). Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 16(1), 47-56. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71156-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71156-8)
- Bartels, S. A. L., Donker, M., Poncet, C., Sauvé, N., Straver, M. E., van de Velde, C. J. H., . . . Rutgers, E. J. T. (2023). Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(12), 2159-2165. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01565>
- Baselga, J. (2011). Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. *Oncologist*, 16 Suppl 1, 12-19. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-S1-12>
- Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H. A., 3rd, Rugo, H. S., Sahmoud, T., . . . Hortobagyi, G. N. (2012a). Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 520-529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>
- Baselga, J., Cortes, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., . . . Swain, S. M. (2012b). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 109-119. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216>

- Baselga, J., Im, S. A., Iwata, H., Cortes, J., De Laurentiis, M., Jiang, Z., . . . Campone, M. (2017). 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. *The Lancet. Oncology*, 18(7), 904-916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5)
- Batist, G., Ramakrishnan, G., Rao, C. S., Chandrasekharan, A., Gutheil, J., Guthrie, T., . . . Lee, L. W. (2001). 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. *Journal of clinical oncology*, 19(5), 1444-1454. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1444>
- Beck, T. M., Hart, N. E., Woodard, D. A., & Smith, C. E. (1983). Local or regionally recurrent carcinoma of the breast: results of therapy in 121 patients. *Journal of clinical oncology*, 1(6), 400-405. <https://doi.org/10.1200/JCO.1983.1.6.400>
- Bellini, C., Nori Cucchiari, J., Di Naro, F., De Benedetto, D., Bicchierai, G., Franconeri, A., . . . Susini, T. (2023). Breast Lesions of Uncertain Malignant Potential (B3) and the Risk of Breast Cancer Development: A Long-Term Follow-Up Study. *Cancers (Basel)*, 15(13). <https://doi.org/10.3390/cancers15133521>
- Bentzen, S. M., Agrawal, R. K., Aird, E. G., Barrett, J. M., Barrett-Lee, P. J., Bentzen, S. M., . . . Yarnold, J. R. (2008). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*, 371(9618), 1098-1107.
- Beral, V. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 362(9382), 419-427. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14065-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14065-2)
- Beresford, M., Tumor, I., Chakrabarti, J., Barden, J., Rao, N., & Makris, A. (2011). A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 23(3), 209-215. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.11.005>
- Bernstein, J. L., Teraoka, S., Southey, M. C., Jenkins, M. A., Andrulis, I. L., Knight, J. A., . . . Concannon, P. (2006). Population-based estimates of breast cancer risks associated with ATM gene variants c.7271T>G and c.1066-6T>G (IVS10-6T>G) from the Breast Cancer Family Registry. *Human mutation*, 27(11), 1122-1128. <https://doi.org/10.1002/humu.20415>
- Berrington de Gonzalez, A., Berg, C. D., Visvanathan, K., & Robson, M. (2009). Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(3), 205-209. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn440>
- Berry, D. A., Cirincione, C., Henderson, I. C., Citron, M. L., Budman, D. R., Goldstein, L. J., . . . Winer, E. P. (2006). Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*, 295(14), 1658-1667. <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1658>
- Bidard, F. C., Kaklamani, V. G., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., . . . Bardia, A. (2022). Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of clinical oncology*, 40(28), 3246-3256. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00338>
- Biganzoli, L., Battisti, N. M. L., Wildiers, H., McCartney, A., Colloca, G., Kunkler, I. H., . . . Brain, E. G. C. (2021). Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *The Lancet. Oncology*, 22(7), e327-e340. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30741-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30741-5)

- Biganzoli, L., Wildiers, H., Oakman, C., Marotti, L., Loibl, S., Kunkler, I., . . . Audisio, R. (2012). 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). *The Lancet. Oncology*, 13(4), e148-e160. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70383-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70383-7)
- Bijker, N., Donker, M., Wesseling, J., den Heeten, G. J., & Rutgers, E. J. (2013). Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Current treatment options in oncology*, 14(1), 75-87.
- Bijker, N., Meijnen, P., Peterse, J. L., Bogaerts, J., Van Hoorebeeck, I., Julien, J. P., . . . Rutgers, E. J. (2006). 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. *Journal of clinical oncology*, 24(21), 3381-3387. <https://doi.org/10.1200/Jco.2006.06.1366>
- Bijker, N., Peterse, J. L., Duchateau, L., Julien, J. P., Fentiman, I. S., Duval, C., . . . van de Vijver, M. J. (2001). 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. *Journal of clinical oncology*, 19(8), 2263-2271. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2263>
- Bines, J., Oleske, D. M., & Cobleigh, M. A. (1996). Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 14(5), 1718-1729. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.5.1718>
- Blair, V. R., McLeod, M., Carneiro, F., Coit, D. G., D'Addario, J. L., van Dieren, J. M., . . . Guilford, P. (2020). Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *The Lancet. Oncology*, 21(8), e386-e397. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9)
- Bliss, J. M., Kilburn, L. S., Coleman, R. E., Forbes, J. F., Coates, A. S., Jones, S. E., . . . Coombes, R. C. (2012). Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *Journal of clinical oncology*, 30(7), 709-717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.7899>
- Blohmer, J. U., Link, T., Reinisch, M., Just, M., Untch, M., Stötzer, O., . . . Loibl, S. (2022). Effect of Denosumab Added to 2 Different nab-Paclitaxel Regimens as Neoadjuvant Therapy in Patients With Primary Breast Cancer: The GeparX 2 × 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 8(7), 1010-1018. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1059>
- Blok, E. J., Kroep, J. R., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Duijm-de Carpentier, M., Putter, H., van den Bosch, J., . . . van de Velde, C. J. H. (2018). Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *Journal of the National Cancer Institute*, 110(1). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx134>
- Blough, J. T., Vu, M. M., Qiu, C. S., Mlodinow, A. S., Khavanin, N., Fine, N. A., & Kim, J. Y. S. (2018). Beyond 30 Days: A Risk Calculator for Longer Term Outcomes of Prosthetic Breast Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 6(12), e2065. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002065>
- Blum, J. L., Dieras, V., Lo Russo, P. M., Horton, J., Rutman, O., Buzdar, A., & Osterwalder, B. (2001). Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer*, 92(7), 1759-1768. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011001\)92:7<1759::aid-cncr1691>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011001)92:7<1759::aid-cncr1691>3.0.co;2-a)
- Blum, J. L., Flynn, P. J., Yothers, G., Asmar, L., Geyer, C. E., Jr., Jacobs, S. A., . . . Wolmark, N. (2017). Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *Journal of clinical oncology*, 35(23), 2647-2655. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.4147>
- Blumgart, E. I., Uren, R. F., Nielsen, P. M., Nash, M. P., & Reynolds, H. M. (2011). Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 130(2), 699-705. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1737-2>

- Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitser, M. R., Kreuser, E. D., Dornoff, W., Gorbunova, V. A., . . . Bergstrom, B. (2003). Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Annals of oncology*, 14(9), 1399-1405. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg367>
- Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitzer, M., Lazarev, A., Pecherstorfer, M., Bell, R., . . . Bergstrom, B. (2004). 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. *British Journal of Cancer*, 90(6), 1133-1137. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601663>
- Bonnetterre, J., Roche, H., Kerbrat, P., Bremond, A., Fumoleau, P., Namer, M., . . . Chapelle-Marcillac, I. (2005). 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. *Journal of clinical oncology*, 23(12), 2686-2693. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.059>
- Bookman, M. A., & Longo, D. L. (1986). Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer Treatment Reviews*, 13(2), 77-111. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(86\)90015-0](https://doi.org/10.1016/0305-7372(86)90015-0)
- Borner, M., Bacchi, M., Goldhirsch, A., Greiner, R., Harder, F., Castiglione, M., . . . Obrecht, J. P. (1994). 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. *Journal of clinical oncology*, 12(10), 2071-2077. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.10.2071>
- Borud, E. K., Alraek, T., & White, A. (2010). The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause*, 17(2), 262-268. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c07275>
- Bose, R., Kavuri, S. M., Searleman, A. C., Shen, W., Shen, D., Koboldt, D. C., . . . Ellis, M. J. (2013). Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discovery*, 3(2), 224-237. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0349>
- Bouchardy, C., Rapiti, E., Blagojevic, S., Vlastos, A. T., & Vlastos, G. (2007). Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *Journal of clinical oncology*, 25(14), 1858-1869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4208>
- Brackstone, M., Baldassarre, F. G., Perera, F. E., Cil, T., Chavez Mac Gregor, M., Dayes, I. S., . . . Eisen, A. F. (2021). Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology*, 39(27), 3056-3082. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00934>
- Breast Cancer Association, C., Mavaddat, N., Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., Gonzalez-Neira, A., . . . Easton, D. F. (2022). Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. *JAMA oncology*, 8(3), e216744. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6744>
- Breast Cancer Association Consortium, Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Luccarini, C., . . . Easton, D. F. (2021). Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 428-439. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913948>
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (red.). (2017). *TNM: classification of malignant tumours* (8. utg.). Oxford; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Brinton, L. A., Key, T. J., Kolonel, L. N., Michels, K. B., Sesso, H. D., Ursin, G., . . . Cook, M. B. (2015). Prediagnostic Sex Steroid Hormones in Relation to Male Breast Cancer Risk. *Journal of clinical oncology*, 33(18), 2041-2050. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.1602>
- Brodowicz, T., Kostler, W. J., Moslinger, R., Tomek, S., Vaclavik, I., Herscovici, V., . . . Zielinski, C. C. (2000). Single-agent gemcitabine as second- and third-line treatment in metastatic breast cancer. *Breast*, 9(6), 338-342. <https://doi.org/10.1054/brst.2000.0170>

- Broeders, M., Moss, S., Nystrom, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., . . . Paci, E. (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *Journal of medical screening*, 19 Suppl 1, 14-25.
<https://doi.org/10.1258/jms.2012.012078>
- Broglio, K. R., Quintana, M., Foster, M., Olinger, M., McGlothlin, A., Berry, S. M., . . . Berry, D. A. (2016). Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA oncology*, 2(6), 751-760. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113>
- Browall, M., Forsberg, C., & Wengström, Y. (2017). Assessing patient outcomes and cost-effectiveness of nurse-led follow-up for women with breast cancer - have relevant and sensitive evaluation measures been used? *Journal of clinical nursing*, 26(13-14), 1770-1786.
<https://doi.org/10.1111/jocn.13496>
- Brown, T., Cruickshank, S., & Noblet, M. (2021). Specialist breast care nurses for support of women with breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD005634.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005634.pub3>
- Brufsky, A. M., Harker, W. G., Beck, J. T., Bosserman, L., Vogel, C., Seidler, C., . . . Perez, E. A. (2012). Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*, 118(5), 1192-1201.
<https://doi.org/10.1002/cncr.26313>
- Brunt, A. M., Wheatley, D., Yarnold, J., Somaiah, N., Kelly, S., Harnett, A., . . . Bliss, J. M. (2016). Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiotherapy and Oncology*, 120(1), 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.02.027>
- Buchanan, C. L., Dorn, P. L., Fey, J., Giron, G., Naik, A., Mendez, J., . . . Sclafani, L. M. (2006). Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*, 203(4), 469-474. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.015>
- Buchholz, T. A., Tucker, S. L., Masullo, L., Kuerer, H. M., Erwin, J., Salas, J., . . . Hortobagyi, G. N. (2002). Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *Journal of clinical oncology*, 20(1), 17-23.
<https://doi.org/10.1200/Jco.20.1.17>
- Burstein, H. J., Curigliano, G., Loibl, S., Dubsy, P., Gnant, M., Poortmans, P., . . . Thurlimann, B. (2019). Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Annals of oncology*, 30(10), 1541-1557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
- Burstein, H. J., Curigliano, G., Thürlimann, B., Weber, W. P., Poortmans, P., Regan, M. M., . . . Gnant, M. (2021a). Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of oncology*, 32(10), 1216-1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
- Burstein, H. J., DeMichele, A., Fallowfield, L., Somerfield, M. R., & Henry, N. L. (2024). Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology*, 42(12), 1450-1453.
<https://doi.org/10.1200/jco.24.00248>
- Burstein, H. J., Somerfield, M. R., Barton, D. L., Dorris, A., Fallowfield, L. J., Jain, D., . . . Rugo, H. S. (2021b). Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 39(35), 3959-3977.
<https://doi.org/10.1200/jco.21.01392>
- Butt, D. A., Lock, M., Lewis, J. E., Ross, S., & Moineddin, R. (2008). Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*, 15(2), 310-318.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180dca175>

- Byrski, T., Huzarski, T., Dent, R., Marczyk, E., Jasiowka, M., Gronwald, J., . . . Narod, S. A. (2014). Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 147(2), 401-405. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3100-x>
- Baak, J. P., van Diest, P. J., Janssen, E. A., Gudlaugsson, E., Voorhorst, F. J., van der Wall, E., & Vermorken, J. B. (2008). Proliferation accurately identifies the high-risk patients among small, low-grade, lymph node-negative invasive breast cancers. *Annals of oncology*, 19(4), 649-654. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm535>
- Baak, J. P., van Diest, P. J., Voorhorst, F. J., van der Wall, E., Beex, L. V., Vermorken, J. B., . . . Gudlaugsson, E. (2007). The prognostic value of proliferation in lymph-node-negative breast cancer patients is age dependent. *European journal of cancer*, 43(3), 527-535. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.10.001>
- Cabioglu, N., Hunt, K. K., Buchholz, T. A., Mirza, N., Singletary, S. E., Kuerer, H. M., . . . Meric-Bernstam, F. (2005). Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer*, 104(1), 20-29. <https://doi.org/10.1002/cncr.21121>
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., . . . Jackisch, C. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 389(10075), 1195-1205. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32616-2)
- Campbell, E. J., & Romics, L. (2017). Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 521-530. <https://doi.org/10.2147/bctt.s113742>
- Caplin, D. A., Calobrace, M. B., Wixtrom, R. N., Estes, M. M., & Canady, J. W. (2021). MemoryGel Breast Implants: Final Safety and Efficacy Results after 10 Years of Follow-Up. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(3), 556-566. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007635>
- Carbine, N. E., Lostumbo, L., Wallace, J., & Ko, H. (2018). Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD002748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002748.pub4>
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., . . . Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology*, 30(8), 1194-1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Schumacher-Wulf, E., Matos, L., Gelmon, K., Aapro, M. S., . . . Winer, E. P. (2024). 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*, 76, 103756. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>
- Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., . . . Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology*, 31(12), 1623-1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- Cardoso, F., van't Veer, L. J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloge, S., . . . Piccart, M. (2016). 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 717-729. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253>
- Carrick, S., Parker, S., Wilcken, N., Ghersi, D., Marzo, M., & Simes, J. (2009). Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD003372. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003372.pub3>
- Carton, C., Evans, D. G., Blanco, I., Friedrich, R. E., Ferner, R. E., Farschtschi, S., . . . Group, E. G. N. T. M. G. (2023). ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*, 56, 101818. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101818>

- Casella, D., Di Taranto, G., Marcasciano, M., Lo Torto, F., Barellini, L., Sordi, S., . . . Ribuffo, D. (2019a). Subcutaneous expanders and synthetic mesh for breast reconstruction: Long-term and patient-reported BREAST-Q outcomes of a single-center prospective study. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 72(5), 805-812. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.12.018>
- Casella, D., Di Taranto, G., Onesti, M. G., Greco, M., & Ribuffo, D. (2019b). A retrospective comparative analysis of risk factors and outcomes in direct-to-implant and two-stages prepectoral breast reconstruction: BMI and radiotherapy as new selection criteria of patients. *European journal of surgical oncology*, 45(8), 1357-1363. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.009>
- Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Haidar, C. E., Klein, T. E., . . . Gaedigk, A. (2020). Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and translational science*, 13(1), 116-124. <https://doi.org/10.1111/cts.12692>
- Chan, A., Martin, M., Untch, M., Gil, M. G., Guillem-Porta, V., Wojtukiewicz, M., . . . Petruzelka, L. (2006). Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *British Journal of Cancer*, 95(7), 788-793. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603351>
- Chan, E. K., Woods, R., Virani, S., Speers, C., Wai, E. S., Nichol, A., . . . Tyldesley, S. (2012). Accelerated hypofractionated versus conventional whole breast radiotherapy for localised left-sided breast cancer: the effect on long-term cardiac morbidity. *Cancer Research*, 72(24 Suppl 3), Abstract nr PD04-02. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Sabcs12-Pd04-02>
- Chan, R. J., Teleni, L., McDonald, S., Kelly, J., Mahony, J., Ernst, K., . . . Yates, P. (2020). Breast cancer nursing interventions and clinical effectiveness: a systematic review. *BMJ supportive & palliative care*, 10(3), 276-286. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002120>
- Chan, S., Davidson, N., Juozaityte, E., Erdkamp, F., Pluzanska, A., Azarnia, N., & Lee, L. W. (2004). Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 15(10), 1527-1534. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh393>
- Chan, S. W., Cheung, P. S., & Lam, S. H. (2010). Cosmetic outcome and percentage of breast volume excision in oncoplastic breast conserving surgery. *World journal of surgery*, 34(7), 1447-1452. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0278-x>
- Chang, C. C., Elliott, T. A., Wright, G., Shapiro, D. B., Toledo, A. A., & Nagy, Z. P. (2013). Prospective controlled study to evaluate laboratory and clinical outcomes of oocyte vitrification obtained in in vitro fertilization patients aged 30 to 39 years. *Fertility and Sterility*, 99(7), 1891-1897. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.008>
- Chao, S. T., De Salles, A., Hayashi, M., Levivier, M., Ma, L., Martinez, R., . . . Sahgal, A. (2018). Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery*, 83(3), 345-353. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx522>
- Chen, J., Zhang, X., Lu, Y., Zhang, T., Ouyang, Z., & Sun, Q. (2021). Optimal duration of endocrine therapy with extended aromatase inhibitors for postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer*, 28(3), 630-643. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01196-8>
- Chlebowski, R. T., Rohan, T. E., Manson, J. E., Aragaki, A. K., Kaunitz, A., Stefanick, M. L., . . . Prentice, R. L. (2015). Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA oncology*, 1(3), 296-305. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0494>
- Chong, A., Weinstein, S. P., McDonald, E. S., & Conant, E. F. (2019). Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice. *Radiology*, 292(1), 1-14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019180760>

- Chua, B. H., Link, E. K., Kunkler, I. H., Whelan, T. J., Westenberg, A. H., Gruber, G., . . . Olivotto, I. A. (2022). Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 400(10350), 431-440. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01246-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01246-6)
- Clarke, C. N., Cortina, C. S., Fayanju, O. M., Dossett, L. A., Johnston, F. M., & Wong, S. L. (2021). Breast Cancer Risk and Screening in Transgender Persons: A Call for Inclusive Care. *Annals of surgical oncology*, Jun 7 [epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10217-5>
- Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, E., . . . Wang, Y. (2005). 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*, 366(9503), 2087-2106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7)
- Clarke, M. J. (2002). Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD003647.
- Clough, K. B., Lewis, J. S., Couturaud, B., Fitoussi, A., Nos, C., & Falcou, M. C. (2003). Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of surgery*, 237(1), 26-34. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000041230.77663.22>
- Cloyd, J. M., Hernandez-Boussard, T., & Wapnir, I. L. (2013). Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Annals of surgical oncology*, 20(5), 1545-1550. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2918-5>
- Cluze, C., Rey, D., Huiart, L., BenDiane, M. K., Bouhnik, A. D., Berenger, C., . . . Giorgi, R. (2012). Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Annals of oncology*, 23(4), 882-890. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr330>
- Coates, A. S., Keshaviah, A., Thurlimann, B., Mouridsen, H., Mauriac, L., Forbes, J. F., . . . Goldhirsch, A. (2007). 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. *Journal of clinical oncology*, 25(5), 486-492. <https://doi.org/10.1200/Jco.2006.08.8617>
- Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., . . . Senn, H. J. (2015). Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*, 26(8), 1533-1546. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
- Cobo, A., Garcia-Velasco, J., Domingo, J., Pellicer, A., & Remohi, J. (2018). Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Human reproduction*, 33(12), 2222-2231. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey321>
- Cocco, E., Scaltriti, M., & Drilon, A. (2018). NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, 15(12), 731-747. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0>
- Cochrane, R. A., Valasiadou, P., Wilson, A. R., Al-Ghazal, S. K., & Macmillan, R. D. (2003). Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *The British journal of surgery*, 90(12), 1505-1509. <https://doi.org/10.1002/bjs.4344>
- Cold, S., Cold, F., Jensen, M. B., Cronin-Fenton, D., Christiansen, P., & Ejlersen, B. (2022). Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 114(10), 1347-1354. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac112>
- Cold, S., During, M., Ewertz, M., Knoop, A., & Møller, S. (2005). Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *British Journal of Cancer*, 93(6), 627-632.
- Coleman, R., Finkelstein, D. M., Barrios, C., Martin, M., Iwata, H., Hegg, R., . . . Chan, A. (2020). Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 60-72. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30687-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30687-4)

- Coleman, R. E., Marshall, H., Cameron, D., Dodwell, D., Burkinshaw, R., Keane, M., . . . Bell, R. (2011). Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *New England Journal of Medicine*, 365(15), 1396-1405.
- Coles, C. E., Griffin, C. L., Kirby, A. M., Titley, J., Agrawal, R. K., Alhasso, A., . . . Bliss, J. M. (2017). 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*, 390(10099), 1048-1060. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31145-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31145-5)
- Coles, C. E., Haviland, J. S., Kirby, A. M., Griffin, C. L., Sydenham, M. A., Titley, J. C., . . . Bliss, J. M. (2023). Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 401(10394), 2124-2137. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00619-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00619-0)
- Colleoni, M., Bonetti, M., Coates, A. S., Castiglione-Gertsch, M., Gelber, R. D., Price, K., . . . Goldhirsch, A. (2000). 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. *Journal of clinical oncology*, 18(3), 584-590. <https://doi.org/10.1200/Jco.2000.18.3.584>
- Collins, L. C., Achacoso, N., Haque, R., Nekhlyudov, L., Fletcher, S. W., Quesenberry, C. P., Jr., . . . Habel, L. A. (2013). Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast cancer research and treatment*, 139(2), 453-460. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2539-5>
- Colwell, A. S., & Taylor, E. M. (2020). Recent Advances in Implant-Based Breast Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(2), 421e-432e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006510>
- Conte, P., Bisagni, G., Piacentini, F., Sarti, S., Minichillo, S., Anselmi, E., . . . Guarneri, V. (2023). Nine-Week Versus One-Year Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: 10-Year Update of the ShortHER Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(32), 4976-4981. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00790>
- Conte, P. F., Gennari, A., Landucci, E., & Orlandini, C. (2000). Role of epirubicin in advanced breast cancer. *Clinical breast cancer*, 1(Suppl 1), S46-S51. <https://doi.org/10.3816/cbc.2000.s.009>
- Coombes, R. C., Kilburn, L. S., Snowdon, C. F., Paridaens, R., Coleman, R. E., Jones, S. E., . . . Bliss, J. M. (2007). Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 369(9561), 559-570. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60200-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60200-1)
- Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., . . . von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384(9938), 164-172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8)
- Cortes, J., Cescon, D. W., Rugo, H. S., Nowecki, Z., Im, S. A., Yusof, M. M., . . . Schmid, P. (2020). Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*, 396(10265), 1817-1828. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32531-9)
- Cortés, J., Kim, S. B., Chung, W. P., Im, S. A., Park, Y. H., Hegg, R., . . . Hurvitz, S. A. (2022). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(12), 1143-1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
- Cortes, J., Kim, S. B., Chung, W. P., Im, S. A., Park, Y. H., Hegg, R., . . . Hurvitz, S. A. (2021). LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Annals of oncology*, 32(Suppl 5), S1287-S1288. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2087>

- Cortes, J., O'Shaughnessy, J., Loesch, D., Blum, J. L., Vahdat, L. T., Petrakova, K., . . . Twelves, C. (2011). Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*, 377(9769), 914-923. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6)
- Cortes, J., Rugo, H. S., Cescon, D. W., Im, S. A., Yusof, M. M., Gallardo, C., . . . Schmid, P. (2022). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 387(3), 217-226. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809>
- Cramp, F., & Daniel, J. (2008). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD006145. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006145.pub2>
- Cristofanilli, M., Turner, N. C., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S. A., Masuda, N., . . . Slamon, D. (2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 17(4), 425-439. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00613-0)
- Crivellari, D., Aapro, M., Leonard, R., von Minckwitz, G., Brain, E., Goldhirsch, A., . . . Muss, H. (2007). Breast cancer in the elderly. *Journal of clinical oncology*, 25(14), 1882-1890. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.2079>
- Curigliano, G., Burstein, H. J., E, P. W., Gnant, M., Dubsky, P., Loibl, S., . . . Xu, B. (2017). De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of oncology*, 28(8), 1700-1712. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308>
- Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., . . . St Gallen Consensus Conference Panelists. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of oncology*, 34(11), 970-986. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>
- Curigliano, G., Castelo-Branco, L., Gennari, A., Harbeck, N., Criscitiello, C., & Trapani, D. (2025). *ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline*. [nettdokument]. Lugano: ESMO. Hentet 27.01.2025, fra <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
- Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M., Buzdar, A., Howell, A., Dowsett, M., & Forbes, J. F. (2010). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The Lancet. Oncology*, 11(12), 1135-1141. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70257-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70257-6)
- Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Knox, J., Cawthorn, S., . . . Howell, A. (2014). Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 383(9922), 1041-1048. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62292-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62292-8)
- Danish Breast Cancer Group. (2023). *Arvelig mamma-cancer: henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi*. (Version 2.0). København: DBCG. Hentet fra https://www.dmcg.dk/SysSiteAssets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_arvelig-cancer-mamma_v.2.0_admgodk_02012023.pdf
- Darby, S., McGale, P., Correa, C., Taylor, C., Arriagada, R., Clarke, M., . . . Peto, R. (2011). 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*, 378(9804), 1707-1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
- Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Bronnum, D., . . . Hall, P. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(11), 987-998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>

- Darby, S. C., McGale, P., Taylor, C. W., & Peto, R. (2005). 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. *The Lancet. Oncology*, 6(8), 557-565.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5)
- Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., . . . Peto, R. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378(9793), 771-784.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
- Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., . . . Peto, R. (2013). 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*, 381(9869), 805-816.
- de Blok, C. J. M., Wiepjes, C. M., Nota, N. M., van Engelen, K., Adank, M. A., Dreijerink, K. M. A., . . . den Heijer, M. (2019). Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*, 365, l1652.
<https://doi.org/10.1136/bmj.l1652>
- de Bock, G. H., Bonnema, J., van der Hage, J., Kievit, J., & van de Velde, C. J. (2004). Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Journal of clinical oncology*, 22(19), 4010-4018. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.06.080>
- de Boer, R., Bundred, N., Eidtmann, H., Neven, P., von Minckwitz, G., Martin, N., . . . Coleman, R. (2011). *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*. (Abstract [S1-3] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011). San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center. Hentet fra
http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S1-3
- de Boniface, J., Szulkin, R., & Johansson, A. L. V. (2021). Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA surgery*, 156(7), 628-637.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.1438>
- de Gregorio, A., Janni, W., Friedl, T. W. P., Nitz, U., Rack, B., Schneeweiss, A., . . . Harbeck, N. (2022). The impact of anthracyclines in intermediate and high-risk HER2-negative early breast cancer-a pooled analysis of the randomised clinical trials PlanB and SUCCESS C. *British Journal of Cancer*, 126(12), 1715-1724. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01690-6>
- De La Cruz, L., Blankenship, S. A., Chatterjee, A., Geha, R., Nocera, N., Czerniecki, B. J., . . . Fisher, C. S. (2016). Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Annals of surgical oncology*, 23(10), 3247-3258.
<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5313-1>
- de Mascarel, I., MacGrogan, G., Picot, V., Dougazz, A., & Mathoulin-Pelissier, S. (2006). Results of a long term follow-up study of 115 patients with flat epithelial atypia. *Laboratory investigation*, 86(Suppl), 25A.
- Del Mastro, L., Boni, L., Michelotti, A., & et al. (2011). 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*, 306(3), 269-276.
<https://doi.org/10.1001/jama.2011.991>
- Del Mastro, L., Bruzzi, P., Nicolo, G., Cavazzini, G., Contu, A., D'Amico, M., . . . Venturini, M. (2005). HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, 93(1), 7-14.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602660>

- Del Mastro, L., Ceppi, M., Poggio, F., Bighin, C., Peccatori, F., Demeestere, I., . . . Bruzzi, P. (2014). 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 Treatment Reviews*, 40(5), 675-683. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.12.001>
- Del Mastro, L., De Placido, S., Bruzzi, P., De Laurentiis, M., Boni, C., Cavazzini, G., . . . Cignetti, F. (2015). 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*, 385(9980), 1863-1872. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62048-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62048-1)
- Delanian, S., Lefaix, J. L., & Pradat, P. F. (2012). Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiotherapy and Oncology*, 105(3), 273-282. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.10.012>
- DeLong, M. R., Tandon, V. J., Bertrand, A. A., MacEachern, M., Goldberg, M., Salibian, A., . . . Wilkins, E. G. (2021). Review of Outcomes in Prepectoral Prosthetic Breast Reconstruction with and without Surgical Mesh Assistance. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(2), 305-315. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007586>
- Demetri, G. D., De Braud, F., Drilon, A., Siena, S., Patel, M. R., Cho, B. C., . . . Rolfo, C. (2022). Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clinical cancer research*, 28(7), 1302-1312. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-3597>
- Denduluri, N., Chavez-MacGregor, M., Telli, M. L., Eisen, A., Graff, S. L., Hassett, M. J., . . . Giordano, S. H. (2018). Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology*, 36(23), 2433-2443. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8604>
- Deng, G., Vickers, A., Yeung, S., D'Andrea, G. M., Xiao, H., Heerdt, A. S., . . . Cassileth, B. (2007). Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 25(35), 5584-5590. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0774>
- Deshpande, N. A., Braun, I. M., & Meyer, F. L. (2015). Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer*, 121(22), 3938-3947. <https://doi.org/10.1002/cncr.29637>
- Diaz, R., Degnim, A. C., Boughey, J. C., Nassar, A., & Jakub, J. W. (2012). A positive intramammary lymph node does not mandate a complete axillary node dissection. *American journal of surgery*, 203(2), 151-155.
- Dickler, M. N., Saura, C., Richards, D. A., Krop, I. E., Cervantes, A., Bedard, P. L., . . . Baselga, J. (2018). Phase II Study of Taselisib (GDC-0032) in Combination with Fulvestrant in Patients with HER2-Negative, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Clinical cancer research*, 24(18), 4380-4387. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0613>
- Dickler, M. N., Tolaney, S. M., Rugo, H. S., Cortés, J., Diéras, V., Patt, D., . . . Baselga, J. (2017). 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. *Clinical cancer research*, 23(17), 5218-5224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-17-0754>
- Dieci, M. V., Griguolo, G., Bottosso, M., Tsvetkova, V., Giorgi, C. A., Vernaci, G., . . . Guarneri, V. (2021). Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. *NPJ breast cancer*, 7(1), 101. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00308-7>
- Dijkema, I. M., Hofman, P., Raaijmakers, C. P., Lagendijk, J. J., Battermann, J. J., & Hillen, B. (2004). Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiotherapy and Oncology*, 71(3), 287-295. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.02.017>

- Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., Lynch, H. T., Isaacs, C., . . . Rebbeck, T. R. (2010). Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 304(9), 967-975. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1237>
- Donegan, W. L., Perez-Mesa, C. M., & Watson, F. R. (1966). A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 122(3), 529-540.
- Donker, M., Litière, S., Werutsky, G., Julien, J. P., Fentiman, I. S., Agresti, R., . . . Bijker, N. (2013). Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*, 31(32), 4054-4059. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.5077>
- Dowsett, M., Forbes, J. F., Bradley, R., Ingle, J., Aihara, T., Bliss, J., . . . Gray, R. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*, 386(10001), 1341-1352. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61074-1)
- Dowsett, M., Sestak, I., Lopez-Knowles, E., Sidhu, K., Dunbier, A. K., Cowens, J. W., . . . Cuzick, J. (2013). Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *Journal of clinical oncology*, 31(22), 2783-2790. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.1558>
- Dowsett, M., Sestak, I., Regan, M. M., Dodson, A., Viale, G., Thurlimann, B., . . . Cuzick, J. (2018). Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. *Journal of clinical oncology*, 36(19), 1941-1948. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.4258>
- Duane, F., Aznar, M. C., Bartlett, F., Cutter, D. J., Darby, S. C., Jagsi, R., . . . Taylor, C. W. (2017). A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 122(3), 416-422. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.01.008>
- Dupont, W. D., & Page, D. L. (1985). Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New England Journal of Medicine*, 312(3), 146-151. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501173120303>
- Earl, H. M., Hiller, L., Vallier, A. L., Loi, S., McAdam, K., Hughes-Davies, L., . . . Dunn, J. A. (2019). 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 393(10191), 2599-2612. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30650-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30650-6)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472), 1687-1717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2019). 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*, 393(10179), 1440-1452. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)33137-4)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2022). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet. Oncology*, 23(3), 382-392. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00758-0)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2023). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet*, 402(10416), 1991-2003. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01082-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01082-6)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa, C., McGale, P., Taylor, C., Wang, Y., Clarke, M., . . . Darby, S. (2010). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2010(41), 162-177. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgq039>

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). (2021). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *The Lancet. Oncology*, 22(8), 1139-1150. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00288-6)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2023). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*, 401(10384), 1277-1292. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00285-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00285-4)
- Eggemann, H., Ignatov, A., Smith, B. J., Altmann, U., von Minckwitz, G., Röhl, F. W., . . . Costa, S. D. (2013). Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 137(2), 465-470. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2355-3>
- Eidtmann, H., de Boer, R., Bundred, N., Llombart-Cussac, A., Davidson, N., Neven, P., . . . Coleman, R. (2010). Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Annals of oncology*, 21(11), 2188-2194. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq217>
- Eikesdal, H. P., Løes, S., & Herlofson, B. B. (2014). Tannhelse ved bruk av bisfosfonater mot brystkreft. *Tidsskrift for den norske legeforening*, 134(15), 1451. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.14.0717>
- Eisen, A., Somerfield, M. R., Accordino, M. K., Blanchette, P. S., Clemons, M. J., Dhesy-Thind, S., . . . Van Poznak, C. H. (2022). Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 40(7), 787-800. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02647>
- Ejlertsen, B., Tuxen, M. K., Jakobsen, E. H., Jensen, M. B., Knoop, A. S., Højris, I., . . . Mouridsen, H. T. (2017). Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *Journal of clinical oncology*, 35(23), 2639-2646. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.3494>
- Elgindy, E., Sibai, H., Abdelghani, A., & Mostafa, M. (2015). Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, 126(1), 187-195. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000905>
- Elkins, G., Marcus, J., Stearns, V., & Hasan, R. M. (2007). Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psychooncology*, 16(5), 487-492. <https://doi.org/10.1002/pon.1096>
- Ellis, M. J., Gao, F., Dehdashti, F., Jeffe, D. B., Marcom, P. K., Carey, L. A., . . . Siegel, B. A. (2009). Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA*, 302(7), 774-780. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1204>
- Elshof, L. E., Schmidt, M. K., Rutgers, E. J. T., van Leeuwen, F. E., Wesseling, J., & Schaapveld, M. (2018). Cause-specific Mortality in a Population-based Cohort of 9799 Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of surgery*, 267(5), 952-958. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002239>
- Emens, L. A., Adams, S., Barrios, C. H., Diéras, V., Iwata, H., Loi, S., . . . Schmid, P. (2021). First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Annals of oncology*, 32(8), 983-993. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.355>
- Eniu, A., Palmieri, F. M., & Perez, E. A. (2005). Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*, 10(9), 665-685. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-9-665>
- Eriksen, E. F., Moen, M. H., & Iversen, O. E. (2018). Østrogener i menopausen – på tide å endre anbefalingene? *Tidsskrift for den norske legeforening*, 138(6). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.1059>
- Esposito, N. N. (2012). Fibroepithelial lesions. I: D. J. Dabbs (red.), *Breast pathology* (s. 239-251). Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders).

- Esteve, F. J., Valero, V., Puzstai, L., Boehnke-Michaud, L., Buzdar, A. U., & Hortobagyi, G. N. (2001). Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist*, 6(2), 133-146. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-2-133>
- Evans, D. G., Kesavan, N., Lim, Y., Gadde, S., Hurley, E., Massat, N. J., . . . Duffy, S. W. (2014). MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast cancer research and treatment*, 145(3), 663-672. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2931-9>
- Evans, D. G., Sithambaram, S., van Veen, E. M., Burghel, G. J., Schlecht, H., Harkness, E. F., . . . Woodward, E. R. (2023). Differential involvement of germline pathogenic variants in breast cancer genes between DCIS and low-grade invasive cancers. *Journal of medical genetics*, 60(8), 740-746. <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108790>
- Fallenberg, E. M., Schmitzberger, F. F., Amer, H., Ingold-Heppner, B., Balleyguier, C., Diekmann, F., . . . Dromain, C. (2017). Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. *European radiology*, 27(7), 2752-2764. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4650-6>
- Falstie-Jensen, A. M., Esen, B., Kjærsgaard, A., Lorenzen, E. L., Jensen, J. D., Reinertsen, K. V., . . . Cronin-Fenton, D. P. (2020). Incidence of hypothyroidism after treatment for breast cancer-a Danish matched cohort study. *Breast cancer research*, 22(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01337-z>
- Faneyte, I. F., Rutgers, E. J., & Zoetmulder, F. A. (1997). Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma: indications and outcome for 44 patients. *Cancer*, 80(5), 886-891.
- Farshid, G., & Buckley, E. (2019). Meta-analysis of upgrade rates in 3163 radial scars excised after needle core biopsy diagnosis. *Breast cancer research and treatment*, 174(1), 165-177. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5040-3>
- Fasching, P. A., Schmatloch, S., Hauke, J., Rey, J., Jackisch, C., Klare, P., . . . Loibl, S. (2023). Abstract GS5-02: Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency – long-term survival of the GeparOLA study. *Cancer Research*, 83(5 Suppl), GS5-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs5-02>
- Fasching, P. A., Stroyakovskiy, D., Yardley, D., Huang, C. S., Crown, J. P., Bardia, A., . . . Hurvitz, S. A. (2024). LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Annals of Oncology*, 35(Suppl 2), S1207. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2251>
- Feliciano, Y., Mamtani, A., Morrow, M., Stempel, M. M., Patil, S., & Jochelson, M. S. (2017). Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised? *Annals of surgical oncology*, 24(6), 1492-1498. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5741-y>
- Ferguson, T., Wilcken, N., Vagg, R., Ghera, D., & Nowak, A. K. (2007). Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD004421. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004421.pub2>
- Filipits, M., Nielsen, T. O., Rudas, M., Greil, R., Støger, H., Jakesz, R., . . . Gnant, M. (2014). The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clinical cancer research*, 20(5), 1298-1305. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1845>
- Finch, A. P., Lubinski, J., Moller, P., Singer, C. F., Karlan, B., Senter, L., . . . Narod, S. A. (2014). Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of clinical oncology*, 32(15), 1547-1553. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.2820>

- Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., . . . Slamon, D. J. (2015). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 16(1), 25-35. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71159-3)
- Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., . . . Slamon, D. J. (2014). 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 Research*, 74(19 Suppl), CT101. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2014-CT101>
- Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S. A., Gelmon, K., . . . Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925-1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
- Finn, R. S., Rugo, H. S., Dieras, V. C., Harbeck, N., Im, S.-A., Gelmon, K. A., . . . Slamon, D. J. (2022). Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *Journal of clinical oncology*, 40(17_suppl), LBA1003. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R. G., Deutsch, M., Fisher, E. R., . . . Wolmark, N. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1233-1241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>
- Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., Mamounas, E., Costantino, J., Poller, W., . . . Kavanah, M. (1998). Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *Journal of clinical oncology*, 16(2), 441-452. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.2.441>
- Fisher, B., Land, S., Mamounas, E., Dignam, J., Fisher, E. R., & Wolmark, N. (2001). Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Seminars in oncology*, 28(4), 400-418. [https://doi.org/10.1016/s0093-7754\(01\)90133-2](https://doi.org/10.1016/s0093-7754(01)90133-2)
- Fisher, B., Ravdin, R. G., Ausman, R. K., Slack, N. H., Moore, G. E., & Noer, R. J. (1968). Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Annals of surgery*, 168(3), 337-356. <https://doi.org/10.1097/0000658-196809000-00004>
- Flemming, J., Madarnas, Y., & Franek, J. A. (2009). Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast cancer research and treatment*, 115(2), 255-268. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0137-8>
- Fontein, D. B., van de Water, W., Mieog, J. S., Liefers, G. J., & Van de Velde, C. J. (2013). Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy - recommendations for clinical guidance. *European journal of surgical oncology*, 39(5), 417-424.
- Forbes, J. F., Cuzick, J., Buzdar, A., Howell, A., Tobias, J. S., & Baum, M. (2008). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *The Lancet. Oncology*, 9(1), 45-53.
- Forester, N. D., Lowes, S., Mitchell, E., & Twiddy, M. (2019). High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology*, 45(4), 519-527. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.12.008>

- Forsythe, A., Zhang, W., Phillip Strauss, U., Fellous, M., Korei, M., & Keating, K. (2020). A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Therapeutic advances in medical oncology*, 12, 1758835920975613. <https://doi.org/10.1177/1758835920975613>
- Fortuno, C., James, P. A., & Spurdle, A. B. (2018). Current review of TP53 pathogenic germline variants in breast cancer patients outside Li-Fraumeni syndrome. *Human mutation*, 39(12), 1764-1773. <https://doi.org/10.1002/humu.23656>
- Fountzilas, G., Athanassiades, A., Giannakakis, T., Briasoulis, E., Bafaloukos, D., Kalogera-Fountzila, A., . . . Skarlos, D. (1997). A randomized study of epirubicin monotherapy every four or every two weeks in advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Annals of oncology*, 8(12), 1213-1220. <https://doi.org/10.1023/a:1008270307264>
- Francis, P., Crown, J., Di, L. A., Buyse, M., Balil, A., Andersson, M., . . . Piccart-Gebhart, M. (2008). Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(2), 121-133. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm287>
- Francis, P. A., Fleming, G. F., Láng, I., Ciruelos, E. M., Bonnefoi, H. R., Bellet, M., . . . Regan, M. M. (2023). Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *Journal of clinical oncology*, 41(7), 1370-1375. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01065>
- Francis, P. A., Pagani, O., Fleming, G. F., Walley, B. A., Colleoni, M., Lang, I., . . . Regan, M. M. (2018). Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(2), 122-137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>
- Francis, P. A., Regan, M. M., Fleming, G. F., Lang, I., Ciruelos, E., Bellet, M., . . . Gelber, R. D. (2015). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 436-446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412379>
- Franzoi, M. A., Agostinetti, E., Perachino, M., Del Mastro, L., de Azambuja, E., Vaz-Luis, I., . . . Lambertini, M. (2021). Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 22(7), e303-e313. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30666-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30666-5)
- Frebourg, T., Bajalica Lagercrantz, S., Oliveira, C., Magenheimer, R., & Evans, D. G. (2020). Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *European journal of human genetics : EJHG*, 28(10), 1379-1386. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4>
- Frederick, M. J., Lin, A. M., Neuman, R., Smith, B. L., Austen, W. G., Jr., & Colwell, A. S. (2015). Nipple-sparing mastectomy in patients with previous breast surgery: comparative analysis of 775 immediate breast reconstructions. *Plastic and reconstructive surgery*, 135(6), 954e-962e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001283>
- Frey, J. D., Salibian, A. A., Choi, M., & Karp, N. S. (2020). Putting Together the Pieces: Development and Validation of a Risk-Assessment Model for Nipple-Sparing Mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(2), 273e-283e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006443>
- Fribbens, C., O'Leary, B., Kilburn, L., Hrebien, S., Garcia-Murillas, I., Beaney, M., . . . Turner, N. C. (2016). Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 34(25), 2961-2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3061>
- Friedl, T. W. P., Fehm, T., Müller, V., Lichtenegger, W., Blohmer, J., Lorenz, R., . . . Rack, B. (2021). Prognosis of Patients With Early Breast Cancer Receiving 5 Years vs 2 Years of Adjuvant Bisphosphonate Treatment: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 7(8), 1149-1157. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1854>
- Friedrich, M. (1998). MRI of the breast: state of the art. *European radiology*, 8(5), 707-725. <https://doi.org/10.1007/s003300050463>
- Fritz, H., Seely, D., Flower, G., Skidmore, B., Fernandes, R., Vadeboncoeur, S., . . . Fergusson, D. (2013). Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS ONE*, 8(11), e81968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081968>

- Froud, P. J., Mates, D., Jackson, J. S., Phillips, N., Andersen, S., Jackson, S. M., . . . Olivotto, I. A. (2000). Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 46(2), 363-372. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00412-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00412-5)
- Furet, E., Peurien, D., Fournier-Bidoz, N., Servois, V., Rey, F., Fourquet, A., . . . Kirova, Y. M. (2014). Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? *European journal of surgical oncology*, 40(7), 830-834. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.009>
- Galimberti, V., Botteri, E., Chifu, C., Gentilini, O., Luini, A., Intra, M., . . . Veronesi, U. (2012). Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast cancer research and treatment*, 131(3), 819-825.
- Gao, C., Polley, E. C., Hart, S. N., Huang, H., Hu, C., Gnanapavan, R., . . . Kraft, P. (2021a). Risk of Breast Cancer Among Carriers of Pathogenic Variants in Breast Cancer Predisposition Genes Varies by Polygenic Risk Score. *Journal of clinical oncology*, 39(23), 2564-2573. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01992>
- Gao, J. J., Cheng, J., Prowell, T. M., Bloomquist, E., Tang, S., Wedam, S. B., . . . Amiri-Kordestani, L. (2021b). Overall survival in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer treated with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor plus fulvestrant: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *The Lancet. Oncology*, 22(11), 1573-1581. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00472-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00472-1)
- Garreffa, E., Hughes-Davies, L., Russell, S., Lightowers, S., & Agrawal, A. (2020). Definition of Tumor Bed Boost in Oncoplastic Breast Surgery: An Understanding and Approach. *Clinical breast cancer*, S1526-8209(20)30059-8 [epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.03.003>
- Gasparini, G., Gion, M., Mariani, L., Papaldo, P., Crivellari, D., Filippelli, G., . . . Amadori, D. (2007). 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 research and treatment*, 101(3), 355-365. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9306-9>
- Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortés, J., de Azambuja, E., DeMichele, A., . . . Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 32(12), 1475-1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
- Gentile, P., Bernini, M., Orzalesi, L., Sordi, S., Meattini, I., Lessi, F., . . . Calabrese, C. (2021). Titanium-coated polypropylene mesh as innovative bioactive material in conservative mastectomies and pre-pectoral breast reconstruction. *Bioactive Materials*, 6(12), 4640-4653. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.002>
- Gentile, P., & Cervelli, V. (2022). Systematic review: Oncological safety of reconstruction with fat grafting in breast cancer outcomes. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.08.026>
- Geyer, C. E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C. G., Pienkowski, T., . . . Cameron, D. (2006). Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(26), 2733-2743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320>
- Geyer, C. E., Jr., Garber, J. E., Gelber, R. D., Yothers, G., Taboada, M., Ross, L., . . . Tutt, A. N. J. (2022a). Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of oncology*, 33(12), 1250-1268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
- Geyer, C. E., Sikov, W. M., Huober, J., Rugo, H. S., Wolmark, N., O'Shaughnessy, J., . . . Loibl, S. (2022b). Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Annals of oncology*, 33(4), 384-394. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.009>

- Ghersli, D., Wilcken, N., Simes, J., & Donoghue, E. (2005). Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD003366.
- Giannakeas, V., & Narod, S. A. (2018). The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. *Breast cancer research and treatment*, 167(1), 263-267. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4476-1>
- Giannakeas, V., Sopik, V., & Narod, S. A. (2020). Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ With Death From Breast Cancer. *JAMA network open*, 3(9), e2017124. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17124>
- Gianni, L., Mansutti, M., Anton, A., Calvo, L., Bisagni, G., Bermejo, B., . . . Tusquets, I. (2018). Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA oncology*, 4(3), 302-308. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4612>
- Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Tseng, L. M., Liu, M. C., Lluch, A., . . . Valagussa, P. (2016). 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. *The Lancet. Oncology*, 17(6), 791-800. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00163-7)
- Gibson, L., Lawrence, D., Dawson, C., & Bliss, J. (2009). Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD003370. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003370.pub3>
- Gilliland, M. D., Barton, R. M., & Copeland, E. M., 3rd. (1983). The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Annals of surgery*, 197(3), 284-287.
- Giltneane, J. M., Hutchinson, K. E., Stricker, T. P., Formisano, L., Young, C. D., Estrada, M. V., . . . Arteaga, C. L. (2017). Genomic profiling of ER(+) breast cancers after short-term estrogen suppression reveals alterations associated with endocrine resistance. *Science translational medicine*, 9(402), eaai7993. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai7993>
- Giordano, S. H., Kuo, Y. F., Freeman, J. L., Buchholz, T. A., Hortobagyi, G. N., & Goodwin, J. S. (2005). Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(6), 419-424. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji067>
- Giordano, S. H., Temin, S., Kirshner, J. J., Chandarlapaty, S., Crews, J. R., Davidson, N. E., . . . Winer, E. P. (2014). Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology*, 32(19), 2078-2099. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.54.0948>
- Giuliano, A. E., Ballman, K. V., McCall, L., Beitsch, P. D., Brennan, M. B., Kelemen, P. R., . . . Morrow, M. (2017). Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(10), 918-926. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
- Giuliano, A. E., Hunt, K. K., Ballman, K. V., Beitsch, P. D., Whitworth, P. W., Blumencranz, P. W., . . . Morrow, M. (2011). Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 305(6), 569-575.
- Giuliano, A. E., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P. W., Blumencranz, P., Leitch, A. M., . . . Ballman, K. (2010). 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. *Annals of surgery*, 252(3), 426-432. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f08f32>
- Glaser, R., & Dimitrakakis, C. (2015). Testosterone and breast cancer prevention. *Maturitas*, 82(3), 291-295. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.06.002>

- Gluz, O., Nitz, U. A., Christgen, M., Kates, R. E., Shak, S., Clemens, M., . . . Harbeck, N. (2016). 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. *Journal of clinical oncology*, 34(20), 2341-2349. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.5383>
- Gnant, M., Dueck, A. C., Frantal, S., Martin, M., Burstein, H. J., Greil, R., . . . Mayer, E. L. (2022a). Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *Journal of clinical oncology*, 40(3), 282-293. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02554>
- Gnant, M., Fitzal, F., Rinnerthaler, G., Steger, G. G., Greil-Ressler, S., Balic, M., . . . Greil, R. (2021). Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(5), 395-405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104162>
- Gnant, M., Frantal, S., Pfeiler, G., Steger, G. G., Egle, D., Greil, R., . . . Singer, C. F. (2022b). Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer: Fracture reduction and survival results from 3,425 patients in the randomised, double-blind, placebo-controlled ABCSG-18 trial. *Journal of clinical oncology*, 40(16_suppl), 507. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.507
- Gnant, M., Mlineritsch, B., Luschin-Ebengreuth, G., Stoeger, H., Dubsy, P., Jakesz, R., . . . Greil, R. (2011a). 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. (Abstract [S1-2] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011). San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center. Hentet fra http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S1-2
- Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W., Luschin-Ebengreuth, G., Postlberger, S., Menzel, C., . . . Marth, C. (2009). Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 360(7), 679-691. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806285>
- Gnant, M., Mlineritsch, B., Stoeger, H., Luschin-Ebengreuth, G., Heck, D., Menzel, C., . . . Greil, R. (2011b). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 12(7), 631-641. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70122-X)
- Gnant, M., Sestak, I., Filipits, M., Dowsett, M., Balic, M., Lopez-Knowles, E., . . . Cuzick, J. (2015). Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Annals of oncology*, 26(8), 1685-1691. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv215>
- Goetz, M. P., Knox, S. K., Suman, V. J., Rae, J. M., Safgren, S. L., Ames, M. M., . . . Ingle, J. N. (2007). The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast cancer research and treatment*, 101(1), 113-121. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9428-0>
- Goetz, M. P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., Paluch-Shimon, S., Huober, J., . . . Di Leo, A. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 35(32), 3638-3646. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.6155>
- Goldgar, D. E., Healey, S., Dowty, J. G., Da Silva, L., Chen, X., Spurdle, A. B., . . . Chenevix-Trench, G. (2011). Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast cancer research*, 13(4), R73. <https://doi.org/10.1186/bcr2919>
- Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M., Suter, T. M., . . . Baselga, J. (2013a). 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 382(9897), 1021-1028. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61094-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61094-6)

- Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2005). Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of oncology*, 16(10), 1569-1583. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi326>
- Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Annals of oncology*, 20(8), 1319-1329. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>
- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2013b). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, 24(9), 2206-2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2011). 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. *Annals of oncology*, 22(8), 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2007). Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of oncology*, 18(7), 1133-1144. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm271>
- Gompel, A., Sirmoachkova, M., Lombet, A., Thevenin, D., Mimoun, M., & Poitout, P. (1997). The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecological Endocrinology*, 11(Suppl 1), 77-79.
- Gonzalez, V., Sandelin, K., Karlsson, A., Aberg, W., Lofgren, L., Iliescu, G., . . . Arver, B. (2014). Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World journal of surgery*, 38(7), 1685-1693. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2605-0>
- Goss, P. E., Ingle, J. N., Martino, S., Robert, N. J., Muss, H. B., Livingston, R. B., . . . Tu, D. (2013). Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Annals of oncology*, 24(2), 355-361. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds330>
- Goss, P. E., Ingle, J. N., Pritchard, K. I., Robert, N. J., Muss, H., Gralow, J., . . . Parulekar, W. R. (2016). Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *New England Journal of Medicine*, 375(3), 209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>
- Gradishar, W. J., Krasnojon, D., Cheporov, S., Makhson, A. N., Manikhas, G. M., Clawson, A., & Bhar, P. (2009). Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 27(22), 3611-3619. <https://doi.org/10.1200/Jco.2008.18.5397>
- Gradishar, W. J., Tjulandin, S., Davidson, N., Shaw, H., Desai, N., Bhar, P., . . . O'Shaughnessy, J. (2005). Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 23(31), 7794-7803. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.937>
- Gravina, P. R., Pettit, R. W., Davis, M. J., Winocour, S. J., & Selber, J. C. (2019). Evidence for the Use of Acellular Dermal Matrix in Implant-Based Breast Reconstruction. *Seminars in plastic surgery*, 33(4), 229-235. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696986>
- Gray, R., Rea, D., Handley, K., Bowden, S. J., Perry, P., Earl, H. M., . . . al., e. (2013). aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 31(suppl - abstr 5). https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5

- Greenlee, H., Iribarren, C., Rana, J. S., Cheng, R., Nguyen-Huynh, M., Rillamas-Sun, E., . . . Kwan, M. L. (2022). Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *Journal of clinical oncology*, 40(15), 1647-1658. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01736>
- Gregory, W., Marshall, H., Bell, R., Cameron, D. A., & Coleman, R. E. (2012). Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 30(15 Supplement), 513.
- Griepma, M., de Roy van Zuidewijn, D. B., Grond, A. J., Siesling, S., Groen, H., & de Bock, G. H. (2014). Residual breast tissue after mastectomy: how often and where is it located? *Annals of surgical oncology*, 21(4), 1260-1266. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3383-x>
- Grindedal, E. M., Heramb, C., Karsrud, I., Ariansen, S. L., Maehle, L., Undlien, D. E., . . . Schlichting, E. (2017). Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer*, 17(1), 438. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3422-2>
- Grogan, M., Tabar, L., Chua, B., Chen, H. H., & Boyages, J. (2001). Estimating the benefits of adjuvant systemic therapy for women with early breast cancer. *The British journal of surgery*, 88(11), 1513-1518. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01902.x>
- Groheux, D., Vaz, S. C., Poortmans, P., Mann, R. M., Ulaner, G. A., Cook, G. J. R., . . . Cardoso, F. (2024). Role of [¹⁸F]FDG PET/CT in patients with invasive breast carcinoma of no special type: Literature review and comparison between guidelines. *Breast*, 78, 103806. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103806>
- Gundersen, S., Hannisdal, E., Lundgren, S., & Wist, E. (1994). Weekly doxorubicin with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in hormone-resistant advanced breast cancer. A randomised study. The Norwegian Breast Cancer Group. *European journal of cancer*, 30A(12), 1775-1778. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(94\)00213-0](https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)00213-0)
- Gundersen, S., Kvinnsland, S., Klepp, O., Kvaloy, S., Lund, E., & Host, H. (1986). Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *European journal of cancer & clinical oncology*, 22(12), 1431-1434. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(86\)90075-1](https://doi.org/10.1016/0277-5379(86)90075-1)
- Gupta, S., Nair, N. S., Hawaldar, R., Vanmali, V., Parmar, V., Gulia, S., . . . Badwe, R. (2023). Abstract GS5-01: Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. *Cancer Research*, 83(5 Suppl), GS5-01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs5-01>
- Gøtzsche, P. C., & Nielsen, M. (2011). Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD001877.
- Habberstad, R., Frøseth, T. C. S., Aass, N., Bjerkeset, E., Abramova, T., Garcia-Alonso, E., . . . Klepstad, P. (2021). Clinical Predictors for Analgesic Response to Radiotherapy in Patients with Painful Bone Metastases. *Journal of pain and symptom management*, 62(4), 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.03.022>
- Halverson, K. J., Perez, C. A., Kuske, R. R., Garcia, D. M., Simpson, J. R., & Fineberg, B. (1990). Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 19(4), 851-858. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90004-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90004-4)
- Hamdi, M., Spano, A., Van Landuyt, K., D'Herde, K., Blondeel, P., & Monstrey, S. (2008). The lateral intercostal artery perforators: anatomical study and clinical application in breast surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 121(2), 389-396. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000298317.65296.cf>
- Hancock, S. L., Cox, R. S., & McDougall, I. R. (1991). Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*, 325(9), 599-605. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108293250902>

- Hannoun-Levi, J. M., Resch, A., Gal, J., Kauer-Dorner, D., Strnad, V., Niehoff, P., . . . Polgár, C. (2013). Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiotherapy and Oncology*, 108(2), 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.026>
- Hanrahan, E. O., Valero, V., Gonzalez-Angulo, A. M., & Hortobagyi, G. N. (2006). 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. *Journal of clinical oncology*, 24(13), 2113-2122.
- Hanson, H., Astiazaran-Symonds, E., Amendola, L. M., Balmana, J., Foulkes, W. D., James, P., . . . Guidelines Committee. Electronic address, d. a. n. (2023). Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine*, 25(10), 100870. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100870>
- Harbeck, N., Ciruelos, E., Jerusalem, G., Müller, V., Niikura, N., Viale, G., . . . Lin, N. U. (2024). Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nature medicine*, 30(12), 3717-3727. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03261-7>
- Harbeck, N., Nitz, U. A., Christgen, M., Kümmel, S., Braun, M., Schumacher, C., . . . Gluz, O. (2023). De-Escalated Neoadjuvant Trastuzumab-Emtansine With or Without Endocrine Therapy Versus Trastuzumab With Endocrine Therapy in HR+/HER2+ Early Breast Cancer: 5-Year Survival in the WSG-ADAPT-TP Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(22), 3796-3804. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01816>
- Harbeck, N., Rastogi, P., Martin, M., Tolaney, S. M., Shao, Z. M., Fasching, P. A., . . . O'Shaughnessy, J. (2021). Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of oncology*, 32(12), 1571-1581. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015>
- Harris, L., Batist, G., Belt, R., Rovira, D., Navari, R., Azarnia, N., . . . Winer, E. (2002). Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 94(1), 25-36. <https://doi.org/10.1002/cncr.10201>
- Harris, L. N., Ismaila, N., McShane, L. M., Andre, F., Collyar, D. E., Gonzalez-Angulo, A. M., . . . Hayes, D. F. (2016). 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. *Journal of clinical oncology*, 34(10), 1134-1150. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.2289>
- Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Schaid, D. J., Frank, T. S., Soderberg, C. L., Sitta, D. L., . . . Jenkins, R. B. (2001). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(21), 1633-1637. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.21.1633>
- Harvey, J. A., Mahoney, M. C., Newell, M. S., Bailey, L., Barke, L. D., D'Orsi, C., . . . Haffty, B. G. (2016). ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 13(11s), e31-e42. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.09.022>
- Hassett, M. J., Somerfield, M. R., Baker, E. R., Cardoso, F., Kansal, K. J., Kwait, D. C., . . . Giordano, S. H. (2020). Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology*, 38(16), 1849-1863. <https://doi.org/10.1200/jco.19.03120>
- Haviland, J. S., Owen, J. R., Dewar, J. A., Agrawal, R. K., Barrett, J., Barrett-Lee, P. J., . . . Yarnold, J. R. (2013). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet. Oncology*, 14(11), 1086-1094. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3)

- Hayes, D. F., & Rae, J. M. (2020). Pharmacogenomics and Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 38(6), 525-528. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03119>
- Hayes, D. F., Thor, A. D., Dressler, L. G., Weaver, D., Edgerton, S., Cowan, D., . . . Berry, D. A. (2007). HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 357(15), 1496-1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071167>
- Haylock, B. J., Coppin, C. M., Jackson, J., Basco, V. E., & Wilson, K. S. (2000). Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 46(2), 355-362. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00428-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00428-9)
- He, W., Grassmann, F., Eriksson, M., Eliasson, E., Margolin, S., Thoren, L., . . . Czene, K. (2020). CYP2D6 Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 38(6), 548-557. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01535>
- Helsten, T., Elkin, S., Arthur, E., Tomson, B. N., Carter, J., & Kurzrock, R. (2016). The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clinical cancer research*, 22(1), 259-267. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3212>
- Hendricks, L. A. J., Hoogerbrugge, N., Mensenkamp, A. R., Brunet, J., Lleuger-Pujol, R., Hoberg-Vetti, H., . . . Vos, J. R. (2023). Cancer risks by sex and variant type in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, 115(1), 93-103. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac188>
- Hennequin, C., Bossard, N., Servagi-Vernat, S., Maingon, P., Dubois, J. B., Datchary, J., . . . Romestaing, P. (2013). Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 86(5), 860-866. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.03.021>
- Henry, N. L., Unger, J. M., Schott, A. F., Fehrenbacher, L., Flynn, P. J., Prow, D. M., . . . Wade, J. L., 3rd. (2018). Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. *Journal of clinical oncology*, 36(4), 326-332. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.6651>
- Hershman, D. L., Kushi, L. H., Shao, T., Buono, D., Kershnerbaum, A., Tsai, W. Y., . . . Neugut, A. I. (2010). Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 28(27), 4120-4128. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.9655>
- Hickey, B. E., Francis, D., & Lehman, M. H. (2006). Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD005212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005212.pub2>
- Hickey, M., Saunders, C., Partridge, A., Santoro, N., Joffe, H., & Stearns, V. (2008). Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Annals of oncology*, 19(10), 1669-1680. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn353>
- Hillner, B. E., Ingle, J. N., Berenson, J. R., Janjan, N. A., Albain, K. S., Lipton, A., . . . Pfister, D. G. (2000). American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *Journal of clinical oncology*, 18(6), 1378-1391. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.6.1378>
- Himelstein, A. L., Qin, R., Novotny, P. J., Seisler, D. K., Khatcheressian, J. L., Roberts, J. D., & Grubbs, S. S. (2015). A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *Journal of clinical oncology*, 33(15 suppl), abstract 9501.
- Hoberg-Vetti, H., Bjorvatn, C., Fiane, B. E., Aas, T., Woie, K., Espelid, H., . . . Hoogerbrugge, N. (2016). BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study. *European journal of human genetics : EJHG*, 24(6), 881-888. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.196>
- Hofvind, S., Ursin, G., Tretli, S., Sebuødegård, S., & Møller, B. (2013). Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*, 119(17), 3106-3112. <https://doi.org/10.1002/cncr.28174>

- Holmberg, L., Garmo, H., Granstrand, B., Ringberg, A., Arnesson, L. G., Sandelin, K., . . . Emdin, S. (2008a). Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of clinical oncology*, 26(8), 1247-1252. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.7969>
- Holmberg, L., Iversen, O. E., Rudenstam, C. M., Hammar, M., Kumpulainen, E., Jaskiewicz, J., . . . Maenpaa, J. (2008b). Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(7), 475-482. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn058>
- Hoogstraten, B., Gad-el-Mawla, N., Maloney, T. R., Fletcher, W. S., Vaughn, C. B., Trantum, B. L., . . . Foulkes, M. (1984). Combined modality therapy for first recurrence of breast cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer*, 54(10), 2248-2256. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19841115\)54:10<2248::aid-cnrcr2820541031>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19841115)54:10<2248::aid-cnrcr2820541031>3.0.co;2-d)
- Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Hart, L., . . . O'Shaughnessy, J. (2022). Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(10), 942-950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>
- Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., . . . O'Shaughnessy, J. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1738-1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>
- Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., . . . O'Shaughnessy, J. (2018). Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of oncology*, 29(7), 1541-1547. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>
- Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., Porter, L., Blayney, D., Lipton, A., Sinoff, C., . . . Knight, R. D. (1996). Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *New England Journal of Medicine*, 335(24), 1785-1791. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612123352401>
- Houghton, J., George, W. D., Cuzick, J., Duggan, C., Fentiman, I. S., & Spittle, M. (2003). 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*, 362(9378), 95-102. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13859-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13859-7)
- Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M. L., Dixon, J. M., Irwig, L., Brennan, M. E., & Solin, L. J. (2010). Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *European journal of cancer*, 46(18), 3219-3232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.043>
- Houssami, N., Macaskill, P., von Minckwitz, G., Marinovich, M. L., & Mamounas, E. (2012). Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European journal of cancer*, 48(18), 3342-3354. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.023>
- Houssami, N., Turner, R., & Morrow, M. (2013). Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Annals of surgery*, 257(2), 249-255. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827a8d17>
- Hu, C., Hart, S. N., Gnanaolivu, R., Huang, H., Lee, K. Y., Na, J., . . . Couch, F. J. (2021). A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 440-451. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>
- Huang, E. H., Tucker, S. L., Strom, E. A., McNeese, M. D., Kuerer, H. M., Buzdar, A. U., . . . Buchholz, T. A. (2004). Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Journal of clinical oncology*, 22(23), 4691-4699. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.129>

- Hugh, J., Hanson, J., Cheang, M. C., Nielsen, T. O., Perou, C. M., Dumontet, C., . . . Vogel, C. (2009). Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of clinical oncology*, 27(8), 1168-1176.
- Hughes, R. T., Masters, A. H., McTyre, E. R., Farris, M. K., Chung, C., Page, B. R., . . . Chan, M. D. (2019). Initial SRS for Patients With 5 to 15 Brain Metastases: Results of a Multi-Institutional Experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 104(5), 1091-1098. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.052>
- Hunt, K. K., Yi, M., Mittendorf, E. A., Guerrero, C., Babiera, G. V., Bedrosian, I., . . . Meric-Bernstam, F. (2009). Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Annals of surgery*, 250(4), 558-566. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b8fd5e>
- Huober, J., Weder, P., Ribí, K., Thürlimann, B., Thery, J. C., Li, Q., . . . Bonnefoi, H. (2023). Pertuzumab Plus Trastuzumab With or Without Chemotherapy Followed by Emtansine in ERBB2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 9(10), 1381-1389. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2909>
- Hurvitz, S., Kim, S.-B., Chung, W.-P., Im, S.-A., Park, Y. H., Hegg, R., . . . Cortés, J. (2022). Abstract GS3-01: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs. trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. *Cancer Research*, 82(4 Suppl), GS3-01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs21-gs3-01>
- Hurvitz, S. A., Hegg, R., Chung, W. P., Im, S. A., Jacot, W., Ganju, V., . . . Cortés, J. (2023). Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 401(10371), 105-117. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02420-5)
- Højris, I., Overgaard, M., Christensen, J. J., & Overgaard, J. (1999). 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*, 354(9188), 1425-1430.
- Hörner-Rieber, J., Forster, T., Hommertgen, A., Haefner, M. F., Arians, N., König, L., . . . Debus, J. (2021). Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) With Simultaneously Integrated Boost Shortens Treatment Time and Is Noninferior to Conventional Radiation Therapy Followed by Sequential Boost in Adjuvant Breast Cancer Treatment: Results of a Large Randomized Phase III Trial (IMRT-MC2 Trial). *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 109(5), 1311-1324. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.005>
- IARC. (2002). *Breast cancer screening* (IARC Handbooks of cancer prevention volume 7). Lyon: IARC Press.
- Ignatov, A., Eggemann, H., Burger, E., & Ignatov, T. (2018). Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144(7), 1347-1355. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2644-2>
- Im, S. A., Lu, Y. S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., . . . Tripathy, D. (2019). Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(4), 307-316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>
- Independent, U. K. P. o. B. C. S. (2012). The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 380(9855), 1778-1786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61611-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61611-0)
- Iodice, S., Barile, M., Rotmensz, N., Feroce, I., Bonanni, B., Radice, P., . . . Gandini, S. (2010). Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *European journal of cancer*, 46(12), 2275-2284. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.018>

- Iotti, V., Ravaioli, S., Vacondio, R., Coriani, C., Caffarri, S., Sghedoni, R., . . . Pattacini, P. (2017). Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast cancer research*, 19(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0899-1>
- Iwase, T., Saji, S., Iijima, K., Higaki, K., Ohtani, S., Sato, Y., . . . Mukai, H. (2023). Postoperative Adjuvant Anastrozole for 10 or 5 Years in Patients With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: AERAS, a Randomized Multicenter Open-Label Phase III Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(18), 3329-3338. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00577>
- Jacobson, A. (2022). Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole Demonstrates Sustained Benefits Across Subgroups of Patients with PIK3CA-Mutated HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist*, 27(Suppl 1), S13-s14. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac011>
- Jagsi, R., Griffith, K. A., Harris, E. E., Wright, J. L., Recht, A., Taghian, A. G., . . . El-Tamer, M. (2024). Omission of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Women With Breast Cancer With Low Clinical and Genomic Risk: 5-Year Outcomes of IDEA. *Journal of clinical oncology*, 42(4), 390-398. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02270>
- Jakesz, R., Jonat, W., Gnant, M., Mittlboeck, M., Greil, R., Tausch, C., . . . Wolfgang, J. (2005). 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*, 366(9484), 455-462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67059-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67059-6)
- Jensen, A. K., Kristensen, S. G., Macklon, K. T., Jeppesen, J. V., Fedder, J., Ernst, E., & Andersen, C. Y. (2015). Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Human reproduction*, 30(12), 2838-2845. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev230>
- Jereczek-Fossa, B. A., Alterio, D., Jassem, J., Gibelli, B., Tradati, N., & Orecchia, R. (2004). Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treatment Reviews*, 30(4), 369-384. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.12.003>
- Jochelson, M. S., & Lobbes, M. B. I. (2021). Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology*, 299(1), 36-48. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021201948>
- Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., Alanko, T., Kokko, R., Asola, R., . . . Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2009). Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *Journal of clinical oncology*, 27(34), 5685-5692. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.4577>
- Joensuu, H., Fraser, J., Wildiers, H., Huovinen, R., Auvinen, P., Utriainen, M., . . . Lindman, H. (2018). 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 oncology*, 4(9), 1199-1206. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1380>
- Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Bono, P., Alanko, T., Kataja, V., Asola, R., . . . Isola, J. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 354(8), 809-820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053028>
- Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Huovinen, R., Jukkola-Vuorinen, A., Tanner, M., Kokko, R., . . . Lindman, H. (2012). Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. *Journal of clinical oncology*, 30(1), 11-18. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.4639>
- Joensuu, H., & Viikari, J. (1986). Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Acta radiologica. Oncology*, 25(3), 167-170. <https://doi.org/10.3109/02841868609136397>
- Johansen, K., Lønning, P. E., Naume, B., Norderhaug, I., Norum, J., Olsen, J. A., & Wist, E. (2006). *Ny medikamentell behandling av brystkreft - adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft* (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 02-2006). Oslo: Kunnskapssenteret. Hentet fra <https://www.fhi.no/publ/eldre/ny-medikamentell-behandling-av-brystkreft.--adjuvant-behandling-med-trastuz/>

- Johansson, S., Svensson, H., & Denekamp, J. (2002). Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 52(5), 1207-1219. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02743-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02743-2)
- Johnson, D. J. (2021). Discussion: MemoryGel Breast Implants: Final Safety and Efficacy Results after 10 Years of Follow-Up. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(3), 567-568. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007691>
- Johnston, S., Phippen, J., Jr., Pivot, X., Lichinitser, M., Sadeghi, S., Dieras, V., . . . Pegram, M. (2009). Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 27(33), 5538-5546. <https://doi.org/10.1200/Jco.2009.23.3734>
- Johnston, S. R. D., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z. M., . . . Rastogi, P. (2020). Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of clinical oncology*, 38(34), 3987-3998. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02514>
- Johnston, S. R. D., Toi, M., O'Shaughnessy, J., Rastogi, P., Campone, M., Neven, P., . . . Martin, M. (2023). Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 24(1), 77-90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00694-5)
- Jones, S. E., Savin, M. A., Holmes, F. A., O'Shaughnessy, J. A., Blum, J. L., Vukelja, S., . . . Asmar, L. (2006). Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 24(34), 5381-5387. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.5391>
- Kaidar-Person, O., Dahn, H. M., Nichol, A. M., Boersma, L. J., de Ruyscher, D., Meattini, I., . . . Offersen, B. V. (2021). A Delphi study and International Consensus Recommendations: The use of bolus in the setting of postmastectomy radiation therapy for early breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 164, 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.09.012>
- Kaidar-Person, O., Oldenborg, S., & Poortmans, P. (2018). Re-irradiation and Hyperthermia in Breast Cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 30(2), 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.11.004>
- Kaidar-Person, O., Vrou Offersen, B., Hol, S., Arenas, M., Aristei, C., Bourcier, C., . . . Poortmans, P. (2019). 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. *Radiotherapy and Oncology*, 137, 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.010>
- Kalinsky, K., Accordino, M. K., Chiuzan, C., Mundi, P. S., Sakach, E., Sathe, C., . . . Hershman, D. L. (2023). Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *Journal of clinical oncology*, 41(24), 4004-4013. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02392>
- Kalinsky, K., Barlow, W. E., Gralow, J. R., Meric-Bernstam, F., Albain, K. S., Hayes, D. F., . . . Hortobagyi, G. N. (2021). 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2336-2347. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>
- Kalinsky, K., Bianchini, G., Hamilton, E. P., Graff, S. L., Park, K. H., Jeselsohn, R., . . . Wander, S. A. (2024). Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+, HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: Primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial. *Journal of Clinical Oncology*, 42(17 suppl), LBA1001. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1001

- Kamby, C., & Sengelov, L. (1997). 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 research and treatment*, 45(2), 181-192.
<https://doi.org/10.1023/A:1005845100512>
- Karlsson, P., Cole, B. F., Colleoni, M., Roncadin, M., Chua, B. H., Murray, E., . . . Gruber, G. (2011). Timing of radiotherapy and outcome in patients receiving adjuvant endocrine therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 80(2), 398-402.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.02.042>
- Kaufman, B., Mackey, J. R., Clemens, M. R., Bapsy, P. P., Vaid, A., Wardley, A., . . . Jones, A. (2009). Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of clinical oncology*, 27(33), 5529-5537. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847>
- Kaufman, P. A., Awada, A., Twelves, C., Yelle, L., Perez, E. A., Velikova, G., . . . Cortes, J. (2015). Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of clinical oncology*, 33(6), 594-601.
<https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.4892>
- Kaufmann, M., Karn, T., & Ruckhaberle, E. (2012). Controversies concerning the use of neoadjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *World journal of surgery*, 36(7), 1480-1485.
<https://doi.org/10.1007/s00268-012-1424-4>
- Kelly, B. N., Faulkner, H. R., Smith, B. L., Korotkin, J. E., Lanahan, C. R., Brown, C., . . . Coopey, S. B. (2022). Nipple-Sparing Mastectomy versus Skin-Sparing Mastectomy: Does Saving the Nipple Impact Short- and Long-Term Patient Satisfaction? *Annals of surgical oncology*, 29(2), 1033-1040. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10767-8>
- Kelly, C. M., Juurlink, D. N., Gomes, T., Duong-Hua, M., Pritchard, K. I., Austin, P. C., & Paszat, L. F. (2010). Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*, 340, c693.
<https://doi.org/10.1136/bmj.c693>
- Kendall, A., Dowsett, M., Folkard, E., & Smith, I. (2006). Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of oncology*, 17(4), 584-587. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj127>
- Kenemans, P., Bundred, N. J., Foidart, J. M., Kubista, E., von Schoultz, B., Sismondi, P., . . . Beckmann, M. W. (2009). Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*, 10(2), 135-146. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70341-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70341-3)
- Kerlikowske, K., Molinaro, A., Cha, I., Ljung, B. M., Ernster, V. L., Stewart, K., . . . Waldman, F. (2003). Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(22), 1692-1702.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djg097>
- Khan, Q. J., Bohnenkamp, C., Monson, T., Smith, H. E., Phadnis, M. A., Raja, V., . . . Sharma, P. (2023). Randomized trial of fixed dose capecitabine compared to standard dose capecitabine in metastatic breast cancer: The X-7/7 trial. *Journal of clinical oncology*, 41(16 suppl), 1007.
https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1007
- Khatcheressian, J. L., Wolff, A. C., Smith, T. J., Grunfeld, E., Muss, H. B., Vogel, V. G., . . . Davidson, N. E. (2006). American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *Journal of clinical oncology*, 24(31), 5091-5097. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8575>

- Kim, S. B., Dent, R., Im, S. A., Espie, M., Blau, S., Tan, A. R., . . . investigators, L. (2017). 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. *The Lancet. Oncology*, 18(10), 1360-1372. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30450-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30450-3)
- Kim, T., Giuliano, A. E., & Lyman, G. H. (2006). Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*, 106(1), 4-16. <https://doi.org/10.1002/cncr.21568>
- Kisqali. (4. mai 2020). Felleskatalogen [database]. Oslo: Felleskatalogen AS. Hentet 11. mai 2020, fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/kisqali-novartis-642779>
- Klintman, M., Strand, C., Ahlin, C., Beglerbegovic, S., Fjällskog, M. L., Grabau, D., . . . Ferno, M. (2013). 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*, 8(12), e81902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081902>
- Ko, M. J., Park, D. A., Kim, S. H., Ko, E. S., Shin, K. H., Lim, W., . . . Chang, J. M. (2021). Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Detecting Breast Cancer in the Diagnostic Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean journal of radiology*, 22(8), 1240-1252. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.1227>
- Kollias, J., Murphy, C. A., Elston, C. W., Ellis, I. O., Robertson, J. F., & Blamey, R. W. (1999). The prognosis of small primary breast cancers. *European journal of cancer*, 35(6), 908-912. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00056-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00056-8)
- Kopans, D. B. (2007). *Breast Imaging* (3. utg.). Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins.
- Korde, L. A., Somerfield, M. R., Hershman, D. L., & Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer Guideline Expert Panel. (2022). Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology*, 40(15), 1696-1698. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00503>
- Kotsopoulos, J., Gronwald, J., Huzarski, T., Aeilts, A., Randall Armel, S., Karlan, B., . . . and the Hereditary Breast Cancer Clinical Study, G. (2023). Tamoxifen and the risk of breast cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast cancer research and treatment*, 201(2), 257-264. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06991-3>
- Koyama, H., Wada, T., Nishizawa, Y., Iwanaga, T., & Aoki, Y. (1977). Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*, 39(4), 1403-1409. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197704\)39:4<1403::aid-cncr2820390408>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197704)39:4<1403::aid-cncr2820390408>3.0.co;2-8)
- Krastev, T., van Turnhout, A., Vriens, E., Smits, L., & van der Hulst, R. (2019). Long-term Follow-up of Autologous Fat Transfer vs Conventional Breast Reconstruction and Association With Cancer Relapse in Patients With Breast Cancer. *JAMA surgery*, 154(1), 56-63. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.3744>
- Krastev, T. K., Schop, S. J., Hommes, J., Piatkowski, A. A., Heuts, E. M., & van der Hulst, R. (2018). Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. *The British journal of surgery*, 105(9), 1082-1097. <https://doi.org/10.1002/bjs.10887>
- Kreftregisteret. (2018). *Årsrapport 2017 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft*. Oslo: Kreftregisteret. Hentet fra https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/13_arsrapport_2017_brystkreft.pdf
- Krop, I., Ismaila, N., Andre, F., Bast, R. C., Barlow, W., Collyar, D. E., . . . Stearns, V. (2017). Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology*, 35(24), 2838-2847. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.0472>

- Krop, I. E., Kim, S. B., Gonzalez-Martin, A., LoRusso, P. M., Ferrero, J. M., Smitt, M., . . . Wildiers, H. (2014). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 15(7), 689-699. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70178-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70178-0)
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., . . . Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 317(23), 2402-2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
- Kucuk, O. (2017). Soy foods, isoflavones, and breast cancer. *Cancer*, 123(11), 1901-1903. <https://doi.org/10.1002/cncr.30614>
- Kuo, S. H., Huang, C. S., Kuo, W. H., Cheng, A. L., Chang, K. J., & Chia-Hsien, C. J. (2008). Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy for postmastectomy isolated locoregional recurrence. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 72(5), 1456-1464. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.03.042>
- Kurata, K., Kubo, M., Kai, M., Mori, H., Kawaji, H., Kaneshiro, K., . . . Nakamura, M. (2020). Microsatellite instability in Japanese female patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer*, 27(3), 490-498. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01043-5>
- Kurian, A. W., Sigal, B. M., & Plevritis, S. K. (2010). Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology*, 28(2), 222-231. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.7991>
- Lakhani, S. R., Schnitt, S., O'Malley, F., Van de Vijver, M. J., Simpson, P. T., & Palacios, J. (2019). Lobular neoplasia. I: WHO Classification of Tumours Editorial Board (red.), *WHO classification of Tumours of the Breast, Volume 2* (5. utg., s. 71-74). Lyon: IARC.
- Lambertini, M., Ceppi, M., Poggio, F., Peccatori, F. A., Azim, H. A., Jr., Ugolini, D., . . . Del Mastro, L. (2015). 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. *Annals of oncology*, 26(12), 2408-2419. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv374>
- Landercasper, J., Attai, D., Atisha, D., Beitsch, P., Bosserman, L., Boughey, J., . . . Cody, H., 3rd. (2015). Toolbox to Reduce Lumpectomy Reoperations and Improve Cosmetic Outcome in Breast Cancer Patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Annals of surgical oncology*, 22(10), 3174-3183. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4759-x>
- Larsen, I. K. (red.). (2021). *Cancer in Norway 2020: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer Registry of Norway. Hentet fra <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>
- Larsen, I. K. (red.). (2023). *Cancer in Norway 2022: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer Registry of Norway. Hentet fra https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2022/cin_report-2022.pdf
- Larsen, I. K. (red.). (2024). *Cancer in Norway 2023: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer Registry of Norway. Hentet fra https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2023/cin_report-2023.pdf
- Larson, K. E., Grobmyer, S. R., & Valente, S. A. (2018). Evaluation of recurrence patterns and survival in modern series of young women with breast cancer. *The breast journal*, 24(5), 749-754. <https://doi.org/10.1111/tbj.13041>
- Lawenda, B. D., Mondry, T. E., & Johnstone, P. A. (2009). Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(1), 8-24. <https://doi.org/10.3322/caac.20001>
- Lazzeroni, M., Puntoni, M., Guerrieri-Gonzaga, A., Serrano, D., Boni, L., Buttiron Webber, T., . . . DeCensi, A. (2023). Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Recurrence in Breast Noninvasive Neoplasia: A 10-Year Follow-Up of TAM-01 Study. *Journal of clinical oncology*, 41(17), 3116-3121. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02900>

- Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., . . . Diaz, L. A., Jr. (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357(6349), 409-413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
- Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., . . . Diaz, L. A., Jr. (2015). PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2509-2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
- Lederman, S., Ottery, F. D., Cano, A., Santoro, N., Shapiro, M., Stute, P., . . . Neal-Perry, G. (2023). Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*, 401(10382), 1091-1102. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00085-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00085-5)
- Lee, L. A., Silverstein, M. J., Chung, C. T., Macdonald, H., Sanghavi, P., Epstein, M., . . . Lagios, M. D. (2006). Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *American journal of surgery*, 192(4), 416-419. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.06.005>
- Lee, S. H., Lee, J., Park, J., Park, S. H., Lee, K. E., Lee, S. I., . . . Im, Y. H. (2004). Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Medical oncology*, 21(3), 223-231. <https://doi.org/10.1385/MO:21:3:223>
- Lehman, C. D., Lee, A. Y., & Lee, C. I. (2014). Imaging management of palpable breast abnormalities. *AJR. American journal of roentgenology*, 203(5), 1142-1153. <https://doi.org/10.2214/ajr.14.12725>
- Leidenius, M. H., Krogerus, L. A., Toivonen, T. S., Leppanen, E. A., & von Smitten, K. A. (2006). The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Annals of surgical oncology*, 13(3), 321-326. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.02.022>
- Lende, T. H., Janssen, E. A., Gudlaugsson, E., Voorhorst, F., Smaaland, R., van Diest, P., . . . Baak, J. P. (2011). In patients younger than age 55 years with lymph node-negative breast cancer, proliferation by mitotic activity index is prognostically superior to adjuvant! *Journal of clinical oncology*, 29(7), 852-858. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.0407>
- Leon-Ferre, R. A., Jonas, S. F., Salgado, R., Loi, S., de Jong, V., Carter, J. M., . . . Michiels, S. (2024). Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA*, 331(13), 1135-1144. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3056>
- Leon-Ferre, R. A., Novotny, P. J., Wolfe, E. G., Faubion, S. S., Ruddy, K. J., Flora, D., . . . Loprinzi, C. L. (2020). Oxybutynin vs Placebo for Hot Flashes in Women With or Without Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (ACCRU SC-1603). *JNCI cancer spectrum*, 4(1), pkz088. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz088>
- Levernes, S., & Johannessen, D. C. (2003). *Volum og doser ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering* (Strålevern rapport 2003:12). Oslo: Statens strålevern. Hentet fra <https://dsa.no/publikasjoner/stralevernrapport-12-2003-volum-og-doser-ved-stralebehandling/straalevernrapport-2003-12-volum-og-doser-ved-stralebehandling-definisjoner-retningslinjer-dokumentasjon-rapportering.pdf>
- Li, J., Yu, K., Pang, D., Wang, C., Jiang, J., Yang, S., . . . Shao, Z. (2020). Adjuvant Capecitabine With Docetaxel and Cyclophosphamide Plus Epirubicin for Triple-Negative Breast Cancer (CBCSG010): An Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase III Trial. *Journal of clinical oncology*, 38(16), 1774-1784. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02474>
- Li, X., You, R., Wang, X., Liu, C., Xu, Z., Zhou, J., . . . Zou, Q. (2016). Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical cancer research*, 22(15), 3971-3981. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-15-1465>
- Liang, S., Hallet, J., Simpson, J. S., Tricco, A. C., & Scheer, A. S. (2017). Omission of axillary staging in elderly patients with early stage breast cancer impacts regional control but not survival: A systematic review and meta-analysis. *Journal of geriatric oncology*, 8(2), 140-147. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.12.003>

- Lin, N. U., Murthy, R. K., Abramson, V., Anders, C., Bachelot, T., Bedard, P. L., . . . Winer, E. (2023). Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases: Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 9(2), 197-205. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5610>
- Lind, P. A., Wennberg, B., Gagliardi, G., & Fornander, T. (2001). Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast cancer research and treatment*, 68(3), 199-210. <https://doi.org/10.1023/a:1012292019599>
- Litiera, S., Werutsky, G., Fentiman, I. S., Rutgers, E., Christiaens, M. R., Van Limbergen, E., . . . Bartelink, H. (2012). Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 13(4), 412-419. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70042-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70042-6)
- Litton, J. K., Hurvitz, S. A., Mina, L. A., Rugo, H. S., Lee, K. H., Gonçalves, A., . . . Ettl, J. (2020). Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of oncology*, 31(11), 1526-1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>
- Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K. H., . . . Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 379(8), 753-763. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
- Liu, Y., Malin, J. L., Diamant, A. L., Thind, A., & Maly, R. C. (2013). Adherence to adjuvant hormone therapy in low-income women with breast cancer: the role of provider-patient communication. *Breast cancer research and treatment*, 137(3), 829-836. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2387-8>
- Llombart-Cussac, A., Harper-Wynne, C., Perello, A., Hennequin, A., Fernandez, A., Colleoni, M., . . . Cortes, J. (2023). Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR[+])/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. *Journal of clinical oncology*, 41(16 suppl), 1001. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1001
- Lluch, A., Barrios, C. H., Torrecillas, L., Ruiz-Borrego, M., Bines, J., Segalla, J., . . . Martín, M. (2020). 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). *Journal of clinical oncology*, 38(3), 203-213. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00904>
- Loesch, D., Asmar, L., McIntyre, K., Doane, L., Monticelli, M., Paul, D., . . . O'Shaughnessy, J. A. (2008). Phase II trial of gemcitabine/carboplatin (plus trastuzumab in HER2-positive disease) in patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*, 8(2), 178-186. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.019>
- Lohrisch, C., Paltiel, C., Gelmon, K., Speers, C., Taylor, S., Barnett, J., & Olivotto, I. A. (2006). Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 24(30), 4888-4894. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.6089>
- Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C. H., Bergh, J., Burstein, H. J., . . . Harbeck, N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 35(2), 159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
- Loibl, S., Han, S. N., von Minckwitz, G., Bontenbal, M., Ring, A., Giermek, J., . . . Amant, F. (2012). Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *The Lancet. Oncology*, 13(9), 887-896. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70261-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70261-9)

- Loibl, S., Jassem, J., Sonnenblick, A., Parlier, D., Winer, E., Bergh, J., . . . Piccart, M. (2022a). VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Annals of oncology*, 33(9), 986-987.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.009>
- Loibl, S., Marmé, F., Martin, M., Untch, M., Bonnefoi, H., Kim, S. B., . . . von Minckwitz, G. (2021). Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *Journal of clinical oncology*, 39(14), 1518-1530.
<https://doi.org/10.1200/jco.20.03639>
- Loibl, S., O'Shaughnessy, J., Untch, M., Sikov, W. M., Rugo, H. S., McKee, M. D., . . . Geyer, C. E., Jr. (2018). Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 19(4), 497-509.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30111-6)
- Loibl, S., Schmidt, A., Gentilini, O., Kaufman, B., Kuhl, C., Denkert, C., . . . Amant, F. (2015). Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA oncology*, 1(8), 1145-1153.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2413>
- Loibl, S., Schneeweiss, A., Huober, J., Braun, M., Rey, J., Blohmer, J. U., . . . Untch, M. (2022b). Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Annals of oncology*, 33(11), 1149-1158.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1940>
- Loibl, S., Turner, N. C., Ro, J., Cristofanilli, M., Iwata, H., Im, S. A., . . . Dowsett, M. (2017). Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist*, 22(9), 1028-1038.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0072>
- Lopez, M., Papaldo, P., Di Lauro, L., Vici, P., Carpano, S., & Conti, E. M. (1989). 5-Fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in metastatic breast cancer. *Oncology*, 46(1), 1-5. <https://doi.org/10.1159/000226671>
- Loprinzi, C. L. (1994). It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 12(5), 881-883.
<https://doi.org/10.1200/Jco.1994.12.5.881>
- Loprinzi, C. L., Kugler, J. W., Barton, D. L., Dueck, A. C., Tschetter, L. K., Nelimark, R. A., . . . Jaslowksi, A. J. (2007). 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. *Journal of clinical oncology*, 25(3), 308-312.
<https://doi.org/10.1200/Jco.2006.07.5390>
- Lord, S., Gherzi, D., Gattellari, M., Wortley, S., Wilcken, N., & Simes, J. (2004). Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD003367. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003367.pub2>
- Lu, W. L., Jansen, L., Post, W. J., Bonnema, J., Van de Velde, J. C., & De Bock, G. H. (2009). Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 114(3), 403-412.
<https://doi.org/10.1007/s10549-008-0023-4>
- Lu, Y. S., Bin Mohd Mahidin, E. I., Azim, H., Eralp, Y., Yap, Y. S., Im, S. A., . . . El Saghir, N. S. (2024). Final results of RIGHT Choice: Ribociclib plus endocrine therapy vs combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology*, Jco2400144. <https://doi.org/10.1200/jco.24.00144>
- Luck, H. J., & Roche, H. (2002). Weekly paclitaxel: an effective and well-tolerated treatment in patients with advanced breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 44(Suppl), S15-S30. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(02\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(02)00105-1)

- Ludwig, K. K., Neuner, J., Butler, A., Geurts, J. L., & Kong, A. L. (2016). Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *American journal of surgery*, 212(4), 660-669. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.06.010>
- Lyman, G. H., Giuliano, A. E., Somerfield, M. R., Benson, A. B., III, Bodurka, D. C., Burstein, H. J., . . . Winer, E. P. (2005). American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 23(30), 7703-7720. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.001>
- Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., . . . van der Pal, H. J. H. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*, 43(41), 4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- Lænkholm, A. V., Jensen, M. B., Eriksen, J. O., Rasmussen, B. B., Knoop, A. S., Buckingham, W., . . . Ejlersen, B. (2018). PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 36(8), 735-740. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.6586>
- Lønning, P. E., & Eikesdal, H. P. (2013). Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocrine-related cancer*, 20(4), R183-201. <https://doi.org/10.1530/erc-13-0099>
- Lønning, P. E., Taylor, P. D., Anker, G., Iddon, J., Wie, L., Jørgensen, L. M., . . . Howell, A. (2001). High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast cancer research and treatment*, 67(2), 111-116. <https://doi.org/10.1023/a:1010619225209>
- MacDonald, H. R., Silverstein, M. J., Mabry, H., Moorthy, B., Ye, W., Epstein, M. S., . . . Lagios, M. (2005). Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *American journal of surgery*, 190(4), 521-525. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.06.005>
- Madorsky-Feldman, D., Sklair-Levy, M., Perri, T., Laitman, Y., Paluch-Shimon, S., Schmutzler, R., . . . Friedman, E. (2016). An international survey of surveillance schemes for unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*, 157(2), 319-327. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3805-0>
- Madsen, S. (2009). Planteøstrogener og overgangsplager hos kvinner. *Tidsskrift for den norske legeforening*, 129(21), 2238-2239.
- Major, P., Lortholary, A., Hon, J., Abdi, E., Mills, G., Menssen, H. D., . . . Seaman, J. (2001). Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Journal of clinical oncology*, 19(2), 558-567. <https://doi.org/10.1200/Jco.2001.19.2.558>
- Mamounas, E. P., Bandos, H., Lembersky, B. C., Jeong, J. H., Geyer, C. E., Jr., Rastogi, P., . . . Wolmark, N. (2019). Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(1), 88-99. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30621-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30621-1)
- Mamounas, E. P., Bandos, H., Lembersky, B. C., Jeong, J. H., Geyer, C. E., Rastogi, P., . . . Wolmark, N. (2020). 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 Research*, 80(4 Suppl), GS4-01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-GS4-01>
- Mann, R. M., Balleyguier, C., Baltzer, P. A., Bick, U., Colin, C., Cornford, E., . . . Sardanelli, F. (2015). Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *European radiology*, 25(12), 3669-3678. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3807-z>

- Mann, R. M., Kuhl, C. K., Kinkel, K., & Boetes, C. (2008). Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European radiology*, 18(7), 1307-1318.
- Mann, R. M., Loo, C. E., Wobbes, T., Bult, P., Barentsz, J. O., Gilhuijs, K. G., & Boetes, C. (2010). The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast cancer research and treatment*, 119(2), 415-422.
<https://doi.org/10.1007/s10549-009-0616-6>
- Mannu, G. S., Wang, Z., Broggio, J., Charman, J., Cheung, S., Kearins, O., . . . Darby, S. C. (2020). Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ*, 369, m1570. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1570>
- Mansell, J., Weiler-Mithoff, E., Stallard, S., Doughty, J. C., Mallon, E., & Romics, L. (2017). Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. *Breast*, 32, 179-185. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.02.006>
- Manson, J. E., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., . . . Wactawski-Wende, J. (2017). Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*, 318(10), 927-938. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11217>
- Marinovich, M. L., Houssami, N., Macaskill, P., Sardanelli, F., Irwig, L., Mamounas, E. P., . . . Ciatto, S. (2013a). Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(5), 321-333.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djs528>
- Marinovich, M. L., Macaskill, P., Irwig, L., Sardanelli, F., von Minckwitz, G., Mamounas, E., . . . Houssami, N. (2013b). Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 109(6), 1528-1536.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.473>
- Marinovich, M. L., Sardanelli, F., Ciatto, S., Mamounas, E., Brennan, M., Macaskill, P., . . . Houssami, N. (2012). Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. *Breast*, 21(5), 669-677.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.07.006>
- Marmolejo, D. H., Wong, M. Y. Z., Bajalica-Lagercrantz, S., Tischkowitz, M., Balmana, J., & extended, E. R. N. G. T. G. (2021). Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. *European journal of human genetics : EJHG*, 64(12), 104350.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104350>
- Martaindale, S., Omofoye, T. S., Teichgraber, D. C., Hess, K. R., & Whitman, G. J. (2020). Imaging Follow-up Versus Surgical Excision for Radial Scars Identified on Tomosynthesis-Guided Core Needle Biopsy. *Academic Radiology*, 27(3), 389-394.
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.05.012>
- Martelli, G., Boracchi, P., Ardoino, I., Lozza, L., Bohm, S., Vetrella, G., & Agresti, R. (2012). Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial. *Annals of surgery*, 256(6), 920-924.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827660a8>
- Martin, M., Holmes, F. A., Ejlersen, B., Delaloge, S., Moy, B., Iwata, H., . . . Chan, A. (2017). Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(12), 1688-1700. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30717-9)
- Martin, M., Pienkowski, T., Mackey, J., Pawlicki, M., Guastalla, J. P., Weaver, C., . . . Vogel, C. (2005). Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 352(22), 2302-2313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043681>

- Martín, M., Ruiz Simón, A., Ruiz Borrego, M., Ribelles, N., Rodríguez-Lescure, Á., Muñoz-Mateu, M., . . . Lluch, A. (2015). 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. *Journal of clinical oncology*, 33(32), 3788-3795. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.9510>
- Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., . . . Extra, J. M. (2005). Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*, 23(19), 4265-4274. <https://doi.org/10.1200/Jco.2005.04.173>
- Masannat, Y. A., Bains, S. K., Pinder, S. E., & Purushotham, A. D. (2013). Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast*, 22(2), 194-196. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.01.003>
- Masuda, N., Lee, S. J., Ohtani, S., Im, Y. H., Lee, E. S., Yokota, I., . . . Toi, M. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 376(22), 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>
- Mateo, J., Porta, N., Bianchini, D., McGovern, U., Elliott, T., Jones, R., . . . de Bono, J. S. (2020). Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 162-174. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30684-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30684-9)
- Mayer, E. L., Ren, Y., Wagle, N., Mahtani, R., Ma, C., DeMichele, A., . . . Tolaney, S. (2023). Palbociclib After CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-treated ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*, 83(5 Suppl), GS3-06. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs3-06>
- Mayer, I. A., Zhao, F., Arteaga, C. L., Symmans, W. F., Park, B. H., Burnette, B. L., . . . Miller, K. D. (2021). Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *Journal of clinical oncology*, 39(23), 2539-2551. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00976>
- McCormack, P. M., Bains, M. S., Burt, M. E., Martini, N., Chaglassian, T., & Hidalgo, D. A. (1989). Local recurrent mammary carcinoma failing multimodality therapy. A solution. *Archives of surgery*, 124(2), 158-161. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1989.01410020028003>
- McCulley, S. J., Schaverien, M. V., Tan, V. K., & Macmillan, R. D. (2015). Lateral thoracic artery perforator (LTAP) flap in partial breast reconstruction. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 68(5), 686-691. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.01.008>
- McGale, P., Taylor, C., Correa, C., Cutter, D., Duane, F., Ewertz, M., . . . Darby, S. (2014). 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*, 383(9935), 2127-2135. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60488-8)
- McGuire, S. E., Gonzalez-Angulo, A. M., Huang, E. H., Tucker, S. L., Kau, S. W., Yu, T. K., . . . Buchholz, T. A. (2007). Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 68(4), 1004-1009. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.023>
- McNeely, M. L., Campbell, K., Ospina, M., Rowe, B. H., Dabbs, K., Klassen, T. P., . . . Courneya, K. (2010). Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane database of systematic reviews*, (6), CD005211. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005211.pub2>

- McNeely, M. L., Magee, D. J., Lees, A. W., Bagnall, K. M., Haykowsky, M., & Hanson, J. (2004). The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*, 86(2), 95-106. <https://doi.org/10.1023/B:BREA.0000032978.67677.9f>
- Meattini, I., Becherini, C., Boersma, L., Kaidar-Person, O., Marta, G. N., Montero, A., . . . Coles, C. E. (2022). European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 23(1), e21-e31. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00539-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00539-8)
- Meattini, I., Becherini, C., Caini, S., Coles, C. E., Cortes, J., Curigliano, G., . . . Consensus Panellist Group. (2024). International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. *The Lancet. Oncology*, 25(2), e73-e83. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00534-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00534-x)
- Meattini, I., Marrazzo, L., Saieva, C., Desideri, I., Scotti, V., Simontacchi, G., . . . Livi, L. (2020). 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. *Journal of clinical oncology*, 38(35), 4175-4183. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00650>
- Mehta, R. S., Barlow, W. E., Albain, K. S., Vandenberg, T. A., Dakhil, S. R., Tirumali, N. R., . . . Hortobagyi, G. N. (2019). Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(13), 1226-1234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811714>
- Mendenhall, N. P., Devine, J. W., Mendenhall, W. M., Bland, K. I., Million, R. R., & Copeland, E. M., III. (1988). Isolated local-regional recurrence following mastectomy for adenocarcinoma of the breast treated with radiation therapy alone or combined with surgery and/or chemotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 12(3), 177-185.
- Menes, T. S., Tartter, P. I., Bleiweiss, I., Godbold, J. H., Estabrook, A., & Smith, S. R. (2005). The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*, 12(11), 881-885. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.03.021>
- Metcalfe, K., Gershman, S., Ghadirian, P., Lynch, H. T., Snyder, C., Tung, N., . . . Narod, S. A. (2014). Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*, 348, g226. <https://doi.org/10.1136/bmj.g226>
- Metcalfe, K., Lynch, H. T., Foulkes, W. D., Tung, N., Kim-Sing, C., Olopade, O. I., . . . Narod, S. A. (2015). Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA oncology*, 1(3), 306-313. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0658>
- Metcalfe, K., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Tung, N., Olivotto, I., Warner, E., . . . Narod, S. A. (2004). Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology*, 22(12), 2328-2335. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.033>
- Michell, M. J., & Batohi, B. (2018). Role of tomosynthesis in breast imaging going forward. *Clinical radiology*, 73(4), 358-371. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.01.001>
- Mieog, J. S., van der Hage, J. A., & van de Velde, C. J. (2007). Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *The British journal of surgery*, 94(10), 1189-1200. <https://doi.org/10.1002/bjs.5894>
- Miles, D. W., Gligorov, J., Andre, F., Cameron, D., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., . . . O'Shaughnessy, J. (2020). 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*, 31(Suppl 4), S1147-S1148. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2243>

- Mittendorf, E. A., Jeruss, J. S., Tucker, S. L., Kolli, A., Newman, L. A., Gonzalez-Angulo, A. M., . . . Hunt, K. K. (2011). Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 29(15), 1956-1962. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.8469>
- Mittendorf, E. A., Zhang, H., Barrios, C. H., Saji, S., Jung, K. H., Hegg, R., . . . Harbeck, N. (2020). Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 396(10257), 1090-1100. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31953-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31953-x)
- Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., . . . Cameron, D. A. (2022). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 387(1), 9-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>
- Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., Park, Y. H., Kim, S. B., Tamura, K., . . . Krop, I. (2020). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 610-621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
- Moinfar, F., Man, Y. G., Bratthauer, G. L., Ratschek, M., & Tavassoli, F. A. (2000). Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. *Cancer*, 88(9), 2072-2081. [https://doi.org/10.1002/\(Sici\)1097-0142\(20000501\)88:9<2072::Aid-Cncr13>3.3.Co;2-8](https://doi.org/10.1002/(Sici)1097-0142(20000501)88:9<2072::Aid-Cncr13>3.3.Co;2-8)
- Mokbel, K., & Cutuli, B. (2006). Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *The Lancet. Oncology*, 7(9), 756-765. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70861-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70861-0)
- Molina-Montes, E., Perez-Nevot, B., Pollan, M., Sanchez-Cantalejo, E., Espin, J., & Sanchez, M. J. (2014). 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*, 23(6), 721-742. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.10.005>
- Montgomery, D. A., Krupa, K., & Cooke, T. G. (2007). Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *British Journal of Cancer*, 97(12), 1632-1641. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604065>
- Moore, H. C. F., Unger, J. M., Phillips, K.-A., Boyle, F., Hitre, E., Porter, D., . . . Albain, K. S. (2015). Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 372(10), 923-932. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413204>
- Moore, K. N., Secord, A. A., Geller, M. A., Miller, D. S., Cloven, N., Fleming, G. F., . . . Monk, B. J. (2019). Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(5), 636-648. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30029-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30029-4)
- Moorman, P. G., Havrilesky, L. J., Gierisch, J. M., Coeytaux, R. R., Lowery, W. J., Peragallo Urrutia, R., . . . Myers, E. R. (2013). Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 31(33), 4188-4198. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.48.9021>
- Moran, M. S., Schnitt, S. J., Giuliano, A. E., Harris, J. R., Khan, S. A., Horton, J., . . . Morrow, M. (2014). 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. *Annals of surgical oncology*, 21(3), 704-716. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3481-4>
- Morante, Z., Ruiz, R., Araujo, J. M., Pinto, J. A., Cruz-Ku, G., Urrunaga-Pastor, D., . . . Gómez, H. L. (2021). Impact of the Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy in the Outcome of Triple Negative Breast Cancer. *Clinical breast cancer*, 21(3), 239-246.e234. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.09.008>

- Moravek, M. B., Confino, R., Smith, K. N., Kazer, R. R., Klock, S. C., Lawson, A. K., . . . Pavone, M. E. (2018). Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertility and Sterility*, 109(2), 349-355.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.029>
- Morra, A., Mavaddat, N., Muranen, T. A., Ahearn, T. U., Allen, J., Andrulis, I. L., . . . Schmidt, M. K. (2023). The impact of coding germline variants on contralateral breast cancer risk and survival. *American journal of human genetics*, 110(3), 475-486.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.02.003>
- Morrow, M., Schnitt, S. J., & Norton, L. (2015). Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*, 12(4), 227-238.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.8>
- Morrow, M., Van Zee, K. J., Solin, L. J., Houssami, N., Chavez-MacGregor, M., Harris, J. R., . . . Moran, M. S. (2016). Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of clinical oncology*, 34(33), 4040-4046. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.3573>
- Moschetti, I., Cinquini, M., Lambertini, M., Levaggi, A., & Liberati, A. (2016). Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, 2016(5), CD001768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001768.pub3>
- Mouridsen, H., Giobbie-Hurder, A., Goldhirsch, A., Thurlimann, B., Paridaens, R., Smith, I., . . . Coates, A. S. (2009). Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(8), 766-776.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810818>
- Moy, B., Rumble, R. B., & Carey, L. A. (2022). Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology*, 40(26), 3088-3090.
<https://doi.org/10.1200/jco.22.01533>
- Mulder, R. L., Hudson, M. M., Bhatia, S., Landier, W., Levitt, G., Constine, L. S., . . . Oeffinger, K. C. (2020). Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. *Journal of clinical oncology*, 38(35), 4194-4207.
<https://doi.org/10.1200/jco.20.00562>
- Murphy, C., Anderson, P. R., Li, T., Bleicher, R. J., Sigurdson, E. R., Goldstein, L. J., . . . Freedman, G. M. (2011). Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 81(1), 69-76.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.067>
- Murray Brunt, A., Haviland, J. S., Wheatley, D. A., Sydenham, M. A., Alhasso, A., Bloomfield, D. J., . . . Yarnold, J. R. (2020). 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*, 395(10237), 1613-1626.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30932-6)
- Murthy, R. K., Loi, S., Okines, A., Paplomata, E., Hamilton, E., Hurvitz, S. A., . . . Winer, E. P. (2020). Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 597-609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>
- Muscolino, G., Valente, M., Lequaglie, C., & Ravasi, G. (1992). Correlation between first disease-free interval from mastectomy to second disease-free interval from chest wall resection. *European journal of surgical oncology*, 18(1), 49-52.

- Musolino, A., Campone, M., Neven, P., Denduluri, N., Barrios, C. H., Cortes, J., . . . Andre, F. (2017). 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 research*, 19(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0807-8>
- Muss, H. B., Biganzoli, L., Sargent, D. J., & Aapro, M. (2007). Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *Journal of clinical oncology*, 25(14), 1870-1875. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.3457>
- Muss, H. B., Tu, D., Ingle, J. N., Martino, S., Robert, N. J., Pater, J. L., . . . Goss, P. E. (2008). 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. *Journal of clinical oncology*, 26(12), 1956-1964. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6334>
- Möbus, V., Diel, I. J., Elling, D., Harbeck, N., Jackisch, C., Thomssen, C., . . . al., e. (2011). *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*. (Abstract [S2-4] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011). San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center. Hentet fra http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S2-4
- Møller, P., Stormorken, A., Holmen, M. M., Hagen, A. I., Vabø, A., & Mæhle, L. (2014). The clinical utility of genetic testing in breast cancer kindreds: a prospective study in families without a demonstrable BRCA mutation. *Breast cancer research and treatment*, 144(3), 607-614. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2902-1>
- Nabholtz, J. M., Senn, H. J., Bezwoda, W. R., Melnychuk, D., Deschenes, L., Douma, J., . . . Aapro, M. (1999). Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *Journal of clinical oncology*, 17(5), 1413-1424. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1413>
- Nagaraja, V., Edirimanne, S., & Eslick, G. D. (2016). Is Sentinel Lymph Node Biopsy Necessary in Patients Undergoing Prophylactic Mastectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The breast journal*, 22(2), 158-165. <https://doi.org/10.1111/tbj.12549>
- Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. (2023). *Årsrapport 2022: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft*. Oslo: Kreftregisteret. Hentet fra <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft.pdf>
- Natori, A., Ethier, J. L., Amir, E., & Cescon, D. W. (2017). Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European journal of cancer*, 77, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.024>
- Nayar, U., Cohen, O., Kapstad, C., Cuoco, M. S., Waks, A. G., Wander, S. A., . . . Wagle, N. (2018). Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies. *Nature genetics*, 51(2), 207-216. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0287-5>
- NCCN. (2022). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 2.2022*. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network.
- Nelson, H. D., Vesco, K. K., Haney, E., Fu, R., Nedrow, A., Miller, J., . . . Humphrey, L. (2006). Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 295(17), 2057-2071. <https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2057>
- Nelson, J. A., Allen, R. J., Jr., Polanco, T., Shamsunder, M., Patel, A. R., McCarthy, C. M., . . . Pusic, A. L. (2019). Long-term Patient-reported Outcomes Following Postmastectomy Breast Reconstruction: An 8-year Examination of 3268 Patients. *Annals of surgery*, 270(3), 473-483. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003467>

- NICE. (20. november 2019). 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. Hentet 11. mai 2020, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/Early-detection-of-breast-cancer-by-surveillance>
- Nichol, A., Narinesingh, D., Raman, S., Germain, F., Chan, E. K., Tran, E., . . . Truong, P. (2021). The Effect of Bolus on Local Control for Patients Treated With Mastectomy and Radiation Therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 110(5), 1360-1369. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.019>
- Nichols, H. B., Berrington de González, A., Lacey, J. V., Jr., Rosenberg, P. S., & Anderson, W. F. (2011). Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *Journal of clinical oncology*, 29(12), 1564-1569. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.7395>
- Nielsen, A. W. M., Thorsen, L. B. J., Overgaard, J., Özcan, D., Matthiessen, L. W., Maae, E., . . . Offersen, B. V. (2024). DBCG IMN2: Internal mammary node irradiation in 4541 high-risk breast cancer patients treated 2007-2014. *Radiotherapy and Oncology*, 194(Suppl 1), s728-s731.
- Nielsen, T. O., Leung, S. C. Y., Rimm, D. L., Dodson, A., Acs, B., Badve, S., . . . Hayes, D. F. (2021). Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 808-819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
- Nielsen, T. O., Parker, J. S., Leung, S., Voduc, D., Ebbert, M., Vickery, T., . . . Ellis, M. J. (2010). A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clinical cancer research*, 16(21), 5222-5232. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-1282>
- Nieweg, O. E., & Bartelink, H. (2004). Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *European journal of cancer*, 40(2), 179-181. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.09.026>
- Nilsson, C., & Valachis, A. (2015). The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiotherapy and Oncology*, 114(1), 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.001>
- Nitz, U., Gluz, O., Clemens, M., Malter, W., Reimer, T., Nuding, B., . . . Harbeck, N. (2019). West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 37(10), 799-808. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00028>
- Njor, S., Nystrom, L., Moss, S., Paci, E., Broeders, M., Segnan, N., & Lynge, E. (2012). Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *Journal of medical screening*, 19 Suppl 1, 33-41. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012080>
- Norsk bryst cancer gruppe. (2022a). *Algoritme for kontroll av LVEF under anti-HER2 behandling og kontinuering/diskontinuering av behandlingen*. Oslo: NBCG. Hentet fra <https://nbcg.no/behandlingsskjemaer/medikamentell-behandling/>
- Norsk bryst cancer gruppe. (2022b). *Veiledende oversikt for endokrin behandling av potensielt endokrin sensitiv HR+HER2 metastatisk brystkreft**. Oslo: NBCG. Hentet fra <https://nbcg.no/behandlingsskjemaer/medikamentell-behandling/>
- Norsk bryst cancer gruppe. (2024). *Retningslinjer for cyteostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft**. Oslo: NBCG. Hentet fra <https://nbcg.no/behandlingsskjemaer/medikamentell-behandling/>

- Nystrom, L., Andersson, I., Bjurstam, N., Frisell, J., Nordenskjold, B., & Rutqvist, L. E. (2002). Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*, 359(9310), 909-919. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08020-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08020-0)
- O'Brien, M. E., Wigler, N., Inbar, M., Rosso, R., Grischke, E., Santoro, A., . . . Tendler, C. (2004). Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 15(3), 440-449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh097>
- O'Shaughnessy, J., Osborne, C., Pippen, J. E., Yoffe, M., Patt, D., Rocha, C., . . . Bradley, C. (2011). Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(3), 205-214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011418>
- O'Shaughnessy, J., Petrakova, K., Sonke, G. S., Conte, P., Arteaga, C. L., Cameron, D. A., . . . Hortobagyi, G. N. (2018). Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast cancer research and treatment*, 168(1), 127-134. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4518-8>
- Offersen, B., Nielsen, H. M., Jacobsen, E. H., Nielsen, M. H., Krause, M., Stenbygaard, L., . . . Overgaard, J. (2018). OC-0596: Hypo- vs normofractionated radiation of early breast cancer in the randomized DBCG HYPO trial. *Radiotherapy and Oncology*, 127(Suppl 1), S312. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(18\)30906-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(18)30906-X)
- Offersen, B. V., Alsner, J., Nielsen, H. M., Jakobsen, E. H., Nielsen, M. H., Krause, M., . . . Overgaard, J. (2020). 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. *Journal of clinical oncology*, 38(31), 3615-3625. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01363>
- Offersen, B. V., Boersma, L. J., Kirkove, C., Hol, S., Aznar, M. C., Biete Sola, A., . . . Poortmans, P. (2015). ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 114(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.030>
- Offersen, B. V., Boersma, L. J., Kirkove, C., Hol, S., Aznar, M. C., Sola, A. B., . . . Poortmans, P. (2016). ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiotherapy and Oncology*, 118(1), 205-208. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.027>
- Offersen, B. V., Overgaard, M., Kroman, N., & Overgaard, J. (2009). Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 90(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.08.005>
- Ohnstad, H. O., Blix, E. S., Akslen, L. A., Gilje, B., Raj, S. X., Skjerven, H., . . . Naume, B. (2024). Impact of Prosigna test on adjuvant treatment decision in lymph node-negative early breast cancer-a prospective national multicentre study (EMIT-1). *ESMO open*, 9(6), 103475. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103475>
- Ohnstad, H. O., Borgen, E., Falk, R. S., Lien, T. G., Aaserud, M., Sveli, M. A. T., . . . Naume, B. (2017). Prognostic value of PAM50 and risk of recurrence score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up. *Breast cancer research*, 19(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0911-9>
- Olinger, T. A., Berlin, N. L., Qi, J., Hamill, J. B., Kim, H. M., Pusic, A. L., . . . Momoh, A. O. (2020). Outcomes of Immediate Implant-Based Mastectomy Reconstruction in Women with Previous Breast Radiotherapy. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(6), 1029e-1036e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006811>
- Oliveira, D., Fernandes, S., Miguel, I., Fragoso, S., & Vaz, F. (2023). Is There a Role for Risk-Reducing Bilateral Breast Surgery in BRCA1/2 Ovarian Cancer Survivors? An Observational Study. *Current oncology*, 30(9), 7810-7817. <https://doi.org/10.3390/curroncol30090567>

- Olivotto, I. A., Lesperance, M. L., Truong, P. T., Nichol, A., Berrang, T., Tyldesley, S., . . . Kennecke, H. (2009). 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. *Journal of clinical oncology*, 27(1), 16-23.
- Orecchia, R., Veronesi, U., Maisonneuve, P., Galimberti, V. E., Lazzari, R., Veronesi, P., . . . Intra, M. (2021). Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *The Lancet. Oncology*, 22(5), 597-608. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00080-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00080-2)
- Osswald, R., Boss, A., Lindenblatt, N., Vorburger, D., & Dedes, K. (2020). Does lipofilling after oncologic breast surgery increase the amount of suspicious imaging and required biopsies?-A systematic meta-analysis. *The breast journal*, 26(5), 847-859. <https://doi.org/10.1111/tbj.13514>
- Ottesen, G. L., Graversen, H. P., Blichert-Toft, M., Christensen, I. J., & Andersen, J. A. (2000). Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast cancer research and treatment*, 62(3), 197-210. <https://doi.org/10.1023/a:1006453915590>
- Overgaard, M., Hansen, P. S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., . . . Zedeler, K. (1997). Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *New England Journal of Medicine*, 337(14), 949-955. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371401>
- Overgaard, M., Jensen, M. B., Overgaard, J., Hansen, P. S., Rose, C., Andersson, M., . . . Mouridsen, H. T. (1999). Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*, 353(9165), 1641-1648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09201-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09201-0)
- Pagani, O., Francis, P. A., Fleming, G. F., Walley, B. A., Viale, G., Colleoni, M., . . . Regan, M. M. (2020). Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology*, 38(12), 1293-1303. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01967>
- Pagani, O., Regan, M. M., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Lang, I., . . . Francis, P. A. (2014). Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 371(2), 107-118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037>
- Pagani, O., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Láng, I., Gomez, H. L., . . . Francis, P. A. (2023). Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *Journal of clinical oncology*, 41(7), 1376-1382. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01064>
- Paik, S., Tang, G., Shak, S., Kim, C., Baker, J., Kim, W., . . . Wolmark, N. (2006). Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 24(23), 3726-3734. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.7985>
- Palli, D., Russo, A., Saieva, C., Ciatto, S., Rosselli Del, T. M., Distante, V., & Pacini, P. (1999). 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*, 281(17), 1586. <https://doi.org/10.1001/jama.281.17.1586>
- Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., . . . Hayes, D. F. (2017). 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1836-1846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
- Panayi, A. C., Foroutanrazi, S., Parikh, N., Haug, V., Kauke-Navarro, M., Diehm, Y. F., & Pomahac, B. (2022). The modified 5-item frailty index is a predictor of perioperative risk in breast reconstruction: An analysis of 40,415 cases. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 75(9), 2941-2954. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.04.035>

- Pandya, K. J., Raubertas, R. F., Flynn, P. J., Hynes, H. E., Rosenbluth, R. J., Kirshner, J. J., . . . Morrow, G. R. (2000). Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Annals of internal medicine*, 132(10), 788-793.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00004>
- Papaldo, P., Fabi, A., Ferretti, G., Mottolese, M., Cianiulli, A. M., Di, C. B., . . . Cognetti, F. (2006). 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. *Annals of oncology*, 17(4), 630-636.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdj110>
- Parazzini, F., Colli, E., Scatigna, M., & Tozzi, L. (1993). Treatment with tamoxifen and progestins for metastatic breast cancer in postmenopausal women: a quantitative review of published randomized clinical trials. *Oncology*, 50(6), 483-489. <https://doi.org/10.1159/000227233>
- Park, Y. H., Kim, T. Y., Kim, G. M., Kang, S. Y., Park, I. H., Kim, J. H., . . . Im, S. A. (2019). Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(12), 1750-1759. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30565-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30565-0)
- Partridge, A. H., Rumble, R. B., Carey, L. A., Come, S. E., Davidson, N. E., Di Leo, A., . . . Smith, I. E. (2014). 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. *Journal of clinical oncology*, 32(29), 3307-3329.
<https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.7479>
- Partridge, A. H., Wang, P. S., Winer, E. P., & Avorn, J. (2003). Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 21(4), 602-606.
<https://doi.org/10.1200/jco.2003.07.071>
- Patel, B. K., Davis, J., Ferraro, C., Kosiorek, H., Hasselbach, K., Ocal, T., & Pockaj, B. (2018). Value Added of Preoperative Contrast-Enhanced Digital Mammography in Patients With Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Clinical breast cancer*, 18(6), e1339-e1345.
<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.012>
- Paterson, A. H. G., Anderson, S. J., Lembersky, B. C., Fehrenbacher, L., Falkson, C. I., King, K. M., . . . al., e. (2011). *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*. (Abstract [S2-3] fra CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011). San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center. Hentet fra
http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S2-3
- Pathak, N., Sharma, A., Elavarasi, A., Sankar, J., Deo, S. V. S., Sharma, D. N., . . . Batra, A. (2022). Moment of truth-adding carboplatin to neoadjuvant/adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer improves overall survival: An individual participant data and trial-level Meta-analysis. *Breast*, 64, 7-18. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.04.006>
- Peccatori, F. A., Azim, H. A., Jr., Orecchia, R., Hoekstra, H. J., Pavlidis, N., Kesic, V., & Pentheroudakis, G. (2013). Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 24 Suppl 6, vi160-170.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>
- Peled, A. W., Irwin, C. S., Hwang, E. S., Ewing, C. A., Alvarado, M., & Esserman, L. J. (2014). Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Annals of surgical oncology*, 21(1), 37-41.
<https://doi.org/10.1245/s10434-013-3230-0>

- Penault-Llorca, F., Andre, F., Sagan, C., Lacroix-Triki, M., Denoux, Y., Verrielle, V., . . . Roche, H. (2009). Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 27(17), 2809-2815. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2808>
- Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G., Geyer, C. E., Jr., . . . Wolmark, N. (2014). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology*, 32(33), 3744-3752. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.5730>
- Perez, E. A., Suman, V. J., Davidson, N. E., Gralow, J. R., Kaufman, P. A., Visscher, D. W., . . . Jenkins, R. B. (2011). Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 29(34), 4491-4497. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.7045>
- Peters, N. H., van Esser, S., van den Bosch, M. A., Storm, R. K., Plaisier, P. W., van Dalen, T., . . . Peeters, P. H. (2011). Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *European journal of cancer*, 47(6), 879-886. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.035>
- Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Pan, H. C., Clarke, M., . . . Pritchard, K. (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379(9814), 432-444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
- Petrillo, A., Fusco, R., Vallone, P., Filice, S., Granata, V., Petrosino, T., . . . Botti, G. (2020). Digital breast tomosynthesis and contrast-enhanced dual-energy digital mammography alone and in combination compared to 2D digital synthesized mammography and MR imaging in breast cancer detection and classification. *The breast journal*, 26(5), 860-872. <https://doi.org/10.1111/tbj.13739>
- Petruolo, O. A., Pilewskie, M., Patil, S., Barrio, A. V., Stempel, M., Wen, H. Y., & Morrow, M. (2017). Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of surgical oncology*, 24(9), 2556-2562. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5898-z>
- Phi, X. A., Houssami, N., Obdeijn, I. M., Warner, E., Sardanelli, F., Leach, M. O., . . . de Bock, G. H. (2015). Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age ≥ 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 33(4), 349-356. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.6232>
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., . . . Gelber, R. D. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1659-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
- Piccart, M., Hortobagyi, G. N., Campone, M., Pritchard, K. I., Lebrun, F., Ito, Y., . . . Baselga, J. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Annals of oncology*, 25(12), 2357-2362. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu456>
- Piccart, M., Procter, M., Fumagalli, D., Azambuja, E. d., Clark, E., Ewer, M. S., . . . Investigators. (2021a). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *Journal of clinical oncology*, 39(13), 1448-1457. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01204>
- Piccart, M., van 't Veer, L. J., Poncet, C., Lopes Cardozo, J. M. N., Delaloge, S., Pierga, J. Y., . . . Rutgers, E. J. T. (2021b). 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *The Lancet. Oncology*, 22(4), 476-488. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00007-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00007-3)

- Piccart, M. J., de Valeriola, D., Dal Lago, L., de Azambuja, E., Demonty, G., Lebrun, F., . . . Cufer, T. (2005). Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond. *Breast*, 14(6), 439-445. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.08.004>
- Piper, M., Peled, A. W., Sbitany, H., Foster, R. D., Esserman, L. J., & Price, E. R. (2016). Comparison of Mammographic Findings Following Oncoplastic Mammoplasty and Lumpectomy Without Reconstruction. *Annals of surgical oncology*, 23(1), 65-71. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4611-3>
- Pivot, X., Romieu, G., Debled, M., Pierga, J. Y., Kerbrat, P., Bachelot, T., . . . Kramar, A. (2013). 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 14(8), 741-748. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70225-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70225-0)
- Poggio, F., Bruzzone, M., Ceppi, M., Ponde, N. F., La Valle, G., Del Mastro, L., . . . Lambertini, M. (2018). Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology*, 29(7), 1497-1508. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127>
- Poortmans, P. M., Collette, S., Kirkove, C., Van Limbergen, E., Budach, V., Struikmans, H., . . . Van den Bogaert, W. (2015). Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(4), 317-327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415369>
- Potter, S., Conroy, E. J., Cutress, R. I., Williamson, P. R., Whisker, L., Thrush, S., . . . Holcombe, C. (2019). Short-term safety outcomes of mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction with and without mesh (iBRA): a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet. Oncology*, 20(2), 254-266. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30781-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30781-2)
- Prat, A., Saura, C., Pascual, T., Hernando, C., Muñoz, M., Paré, L., . . . Gavilá, J. (2020). 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. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 33-43. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30786-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30786-7)
- Pronzato, P., Campora, E., Amoroso, D., Bertelli, G., Botto, F., Conte, P. F., . . . Rosso, R. (1989). Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *American journal of clinical oncology*, 12(6), 481-485. <https://doi.org/10.1097/00000421-198912000-00004>
- Quiet, C. A., Ferguson, D. J., Weichselbaum, R. R., & Hellman, S. (1995). Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology*, 13(5), 1144-1151. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1144>
- Radovanovic, Z., Ranisavljevic, M., Radovanovic, D., Vicko, F., Ivkovic-Kapicl, T., & Solajic, N. (2018). Nipple-Sparing Mastectomy with Primary Implant Reconstruction: Surgical and Oncological Outcome of 435 Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel)*, 13(5), 373-378. <https://doi.org/10.1159/000489317>
- Ragaz, J., Jackson, S. M., Le, N., Plenderleith, I. H., Spinelli, J. J., Basco, V. E., . . . Olivotto, I. A. (1997). Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 337(14), 956-962. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371402>
- Ragaz, J., Olivotto, I. A., Spinelli, J. J., Phillips, N., Jackson, S. M., Wilson, K. S., . . . Manji, M. (2005). Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(2), 116-126. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh297>
- Rageth, C. J., O'Flynn, E. A. M., Pinker, K., Kubik-Huch, R. A., Munding, A., Decker, T., . . . Varga, Z. (2019). Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast cancer research and treatment*, 174(2), 279-296. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05071-1>

- Rakha, E. A., Pinder, S. E., Bartlett, J. M., Ibrahim, M., Starczynski, J., Carder, P. J., . . . Ellis, I. O. (2015). Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *Journal of clinical pathology*, 68(2), 93-99. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202571>
- Rakovitch, E., Nofech-Mozes, S., Narod, S. A., Hanna, W., Thiruchelvam, D., Saskin, R., . . . Paszat, L. (2013). Can we select individuals with low risk ductal carcinoma in situ (DCIS)? A population-based outcomes analysis. *Breast cancer research and treatment*, 138(2), 581-590. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2455-8>
- Ramakrishna, N., Temin, S., Chandarlapaty, S., Crews, J. R., Davidson, N. E., Esteva, F. J., . . . Lin, N. U. (2018). 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. *Journal of clinical oncology*, 36(27), 2804-2807. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.79.2713>
- Rastogi, P., Anderson, S. J., Bear, H. D., Geyer, C. E., Kahlenberg, M. S., Robidoux, A., . . . Wolmark, N. (2008). Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of clinical oncology*, 26(5), 778-785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>
- Rastogi, P., O'Shaughnessy, J., Martin, M., Boyle, F., Cortes, J., Rugo, H. S., . . . Johnston, S. (2024). Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *Journal of clinical oncology*, 42(9), 987-993. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01994>
- Razavi, P., Chang, M. T., Xu, G., Bandlamudi, C., Ross, D. S., Vasan, N., . . . Baselga, J. (2018). The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell*, 34(3), 427-438 e426. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.008>
- Recht, A., Comen, E. A., Fine, R. E., Fleming, G. F., Hardenbergh, P. H., Ho, A. Y., . . . Edge, S. B. (2016). Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Practical radiation oncology*, 6(6), e219-e234. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.08.009>
- Recht, A., Edge, S. B., Solin, L. J., Robinson, D. S., Estabrook, A., Fine, R. E., . . . Pfister, D. G. (2001). Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology*, 19(5), 1539-1569. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1539>
- Reed, W., Hannisdal, E., Boehler, P. J., Gundersen, S., Host, H., & Marthin, J. (2000). 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*, 88(4), 804-813. [https://doi.org/10.1002/\(Sici\)1097-0142\(20000215\)88:4<804::Aid-Cncr11>3.0.Co;2-Y](https://doi.org/10.1002/(Sici)1097-0142(20000215)88:4<804::Aid-Cncr11>3.0.Co;2-Y)
- Regan, M. M., Neven, P., Giobbie-Hurder, A., Goldhirsch, A., Ejlertsen, B., Mauriac, L., . . . Thurlimann, B. (2011). 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. *The Lancet. Oncology*, 12(12), 1101-1108. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70270-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70270-4)
- Regionala cancercentrum i samverkan. (2023). Kapitel 10: Ärftlig bröstcancer. I: *Nationellt vårdprogram bröstcancer*. (Version: 4.3). Stockholm: Regionala cancercentrum i samverkan. Hentet fra <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brustcancer/vardprogram/>
- Reinertsen, K. V., Cvancarova, M., Wist, E., Bjørø, T., Dahl, A. A., Danielsen, T., & Fossa, S. D. (2009). Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: comparison with controls from a population sample. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 75(3), 764-770. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.037>

- Research Council of Norway. (2015). *Research based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program: final report*. Oslo: Research Council of Norway. Hentet fra <https://www.regjeringen.no/contentassets/444d08daf15e48aca5321f2cefaac511/mammografirapport-til-web.pdf>
- Rigakos, G., & Razis, E. (2012). BRCAness: finding the Achilles heel in ovarian cancer. *Oncologist*, 17(7), 956-962. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0028>
- Rimawi, M., Ferrero, J. M., de la Haba-Rodriguez, J., Poole, C., De Placido, S., Osborne, C. K., . . . Arpino, G. (2018). First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *Journal of clinical oncology*, 36(28), 2826-2835. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.7863>
- Robert, N. J., Vogel, C. L., Henderson, I. C., Sparano, J. A., Moore, M. R., Silverman, P., . . . Gabizon, A. A. (2004). The role of the liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Seminars in oncology*, 31(6 Suppl 13), 106-146. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.09.018>
- Robertson, J. F. R., Bondarenko, I. M., Trishkina, E., Dvorkin, M., Panasci, L., Manikhas, A., . . . Ellis, M. J. (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 388(10063), 2997-3005. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32389-3)
- Robertson, S. A., Rusby, J. E., & Cutress, R. I. (2014). Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. *The British journal of surgery*, 101(8), 899-911. <https://doi.org/10.1002/bjs.9470>
- Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., . . . Conte, P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523-533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
- Robson, M. E., Tung, N., Conte, P., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., . . . Domchek, S. M. (2019). OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 30(4), 558-566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>
- Rojas, M. P., Telaro, E., Russo, A., Moschetti, I., Coe, L., Fossati, R., . . . Liberati, A. (2005). Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD001768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001768.pub2>
- Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E., Jr., Davidson, N. E., . . . Wolmark, N. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1673-1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>
- Rosen, L. S., Gordon, D., Kaminski, M., Howell, A., Belch, A., Mackey, J., . . . Ambros, Y. (2001). 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 journal*, 7(5), 377-387.
- Rosen, L. S., Gordon, D., Kaminski, M., Howell, A., Belch, A., Mackey, J., . . . Seaman, J. J. (2003). 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*, 98(8), 1735-1744. <https://doi.org/10.1002/cncr.11701>
- Rosen, P. P., Groshen, S., Saigo, P. E., Kinne, D. W., & Hellman, S. (1989a). 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. *Journal of clinical oncology*, 7(9), 1239-1251. <https://doi.org/10.1200/jco.1989.7.9.1239>
- Rosen, P. R., Groshen, S., Saigo, P. E., Kinne, D. W., & Hellman, S. (1989b). A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 7(3), 355-366. <https://doi.org/10.1200/jco.1989.7.3.355>

- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., . . . Ockene, J. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321-333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
- Rubino, C., Arriagada, R., Delaloge, S., & Lê, M. G. (2010). Relation of risk of contralateral breast cancer to the interval since the first primary tumour. *British Journal of Cancer*, 102(1), 213-219. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605434>
- Rubio, I. T., Wyld, L., Marotti, L., Athanasiou, A., Regitnig, P., Catanuto, G., . . . Gilbert, F. (2024). European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. *European journal of surgical oncology*, 50(1), 107292. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107292>
- Rudenstam, C. M., Zahrieh, D., Forbes, J. F., Crivellari, D., Holmberg, S. B., Rey, P., . . . Coates, A. S. (2006). Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal of clinical oncology*, 24(3), 337-344. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.01.5784>
- Rugo, H. S., Bardia, A., Marmé, F., Cortés, J., Schmid, P., Loirat, D., . . . Tolaney, S. M. (2023). Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 402(10411), 1423-1433. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01245-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01245-x)
- Rugo, H. S., Barry, W. T., Moreno-Aspitia, A., Lyss, A. P., Cirrincione, C., Leung, E., . . . Winer, E. P. (2015). 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). *Journal of clinical oncology*, 33(21), 2361-2369. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.5298>
- Rugo, H. S., Finn, R. S., Diéras, V., Ettl, J., Lipatov, O., Joy, A. A., . . . Slamon, D. J. (2019). Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast cancer research and treatment*, 174(3), 719-729. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>
- Rugo, H. S., Lerebours, F., Ciruelos, E., Drullinsky, P., Borrego, M. R., Neven, P., . . . Chia, S. K. L. (2020). 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. *Journal of clinical oncology*, 38(15_suppl), 1006. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006
- Ruhstaller, T., Giobbie-Hurder, A., Colleoni, M., Jensen, M. B., Ejlertsen, B., de Azambuja, E., . . . Regan, M. M. (2019). Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *Journal of clinical oncology*, 37(2), 105-114. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00440>
- Rusby, J. E., Paramanathan, N., Laws, S. A., & Rainsbury, R. M. (2008). Immediate latissimus dorsi miniflap volume replacement for partial mastectomy: use of intra-operative frozen sections to confirm negative margins. *American journal of surgery*, 196(4), 512-518. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.06.026>
- Ryberg, M., Nielsen, D., Cortese, G., Nielsen, G., Skovsgaard, T., & Andersen, P. K. (2008). New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(15), 1058-1067. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn206>

- Sabate, J. M., Clotet, M., Torrubia, S., Gomez, A., Guerrero, R., de las Heras, P., & Lerma, E. (2007). Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics*, 27 Suppl 1, S101-124. <https://doi.org/10.1148/rg.27si075505>
- Safra, T., Muggia, F., Jeffers, S., Tsao-Wei, D. D., Groshen, S., Lyass, O., . . . Gabizon, A. (2000). Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Annals of oncology*, 11(8), 1029-1033. <https://doi.org/10.1023/a:1008365716693>
- Safran, T., Al-Halabi, B., Viesel-Mathieu, A., Boileau, J. F., & Dionisopoulos, T. (2021). Skin-Reducing Mastectomy with Immediate Prepectoral Reconstruction: Surgical, Aesthetic, and Patient-Reported Outcomes with and without Dermal Matrices. *Plastic and reconstructive surgery*, 147(5), 1046-1057. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007899>
- Sagen, A., Kåresen, R., & Risberg, M. A. (2009). 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 Oncologica*, 48(4), 1102-1110.
- Sakakibara, M., Nagashima, T., Sangai, T., Nakamura, R., Fujimoto, H., Arai, M., . . . Miyazaki, M. (2008). Breast-conserving surgery using projection and reproduction techniques of surgical-position breast MRI in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the American College of Surgeons*, 207(1), 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.034>
- Salibian, A. A., Bekisz, J. M., Kussie, H. C., Thanik, V. D., Levine, J. P., Choi, M., & Karp, N. S. (2021). Do We Need Support in Prepectoral Breast Reconstruction? Comparing Outcomes with and without ADM. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 9(8), e3745. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003745>
- Salibian, A. A., Frey, J. D., Bekisz, J. M., Karp, N. S., & Choi, M. (2019a). Ischemic Complications after Nipple-sparing Mastectomy: Predictors of Reconstructive Failure in Implant-based Reconstruction and Implications for Decision-making. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 7(5), e2280. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002280>
- Salibian, A. A., Frey, J. D., Karp, N. S., & Choi, M. (2019b). Does Staged Breast Reduction before Nipple-Sparing Mastectomy Decrease Complications? A Matched Cohort Study between Staged and Nonstaged Techniques. *Plastic and reconstructive surgery*, 144(5), 1023-1032. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006121>
- Salvadori, B., Rovini, D., Squicciarini, P., Conti, R., Cusumano, F., & Grassi, M. (1992). Surgery for local recurrences following deficient radical mastectomy for breast cancer: a selected series of 39 cases. *European journal of surgical oncology*, 18(5), 438-441.
- Samuel, J. A., Wilson, J. W., Bandos, H., Ellede, R. M., Robidoux, A., Fehrenbacher, L., . . . Brufsky, A. M. (2014). *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. Hentet fra <https://www.sabcs.org/Portals/SABCS/Documents/2014SABCSCall4Abstracts.pdf>
- Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F. J., . . . Wilson, R. (2010). Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *European journal of cancer*, 46(8), 1296-1316. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.015>
- Sardanelli, F., Fallenberg, E. M., Clauser, P., Trimboli, R. M., Camps-Herrero, J., Helbich, T. H., & Forrai, G. (2017). Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*, 8(1), 11-18. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0531-4>
- Saura, C., Oliveira, M., Feng, Y. H., Dai, M. S., Chen, S. W., Hurvitz, S. A., . . . Investigators, N. (2020). Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of clinical oncology*, 38(27), 3138-3149. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147>

- Sawaki, M., Taira, N., Uemura, Y., Saito, T., Baba, S., Kobayashi, K., . . . Mukai, H. (2020). Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *Journal of clinical oncology*, 38(32), 3743-3752. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00184>
- Scaltriti, M., Rojo, F., Ocana, A., Anido, J., Guzman, M., Cortes, J., . . . Baselga, J. (2007). Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(8), 628-638. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk134>
- Schaverien, M. V., Stallard, S., Dodwell, D., & Doughty, J. C. (2013). Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery - a systematic review. *European journal of surgical oncology*, 39(11), 1179-1185. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.07.240>
- Schettini, F., Giudici, F., Giuliano, M., Cristofanilli, M., Arpino, G., Del Mastro, L., . . . Generali, D. (2020). Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(11), 1089-1097. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa071>
- Schmid, P., Abraham, J., Chan, S., Wheatley, D., Brunt, A. M., Nemsadze, G., . . . Turner, N. C. (2020a). Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *Journal of clinical oncology*, 38(5), 423-433. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00368>
- Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., McArthur, H., Pusztai, L., Kümmel, S., . . . O'Shaughnessy, J. (2024). Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 391(21), 1981-1991. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932>
- Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., . . . O'Shaughnessy, J. (2022). Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 556-567. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>
- Schmid, P., Rugo, H. S., Adams, S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., . . . Emens, L. A. (2020b). 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. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 44-59. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30689-8)
- Schmid, P., Zaiss, M., Harper-Wynne, C., Ferreira, M., Dubey, S., Chan, S., . . . Cortés, J. (2019). 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 oncology*, 5(11), 1556-1563. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2526>
- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D. A., Pinto, B. M., . . . Schwartz, A. L. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise*, 42(7), 1409-1426. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>
- Schnitt, S., Collins, L. C., Lakhani, S. R., & Simpson, P. (2019). Flat epithelial atypi. I: WHO Classification of Tumours Editorial Board (red.), *WHO classification of tumours of the Breast, Volume 2* (5 utg., s. 15-17). Lyon: IARC Press.
- Schnitt, S. J., & Collins, L. C. (2005). Columnar Cell Lesions and Flat Epithelial Atypia of the Breast. *Seminars in Breast Disease*, 8(2), 100-111. <https://doi.org/10.1053/j.sembd.2006.06.007>
- Schnitt, S. J., & Vincent-Salomon, A. (2003). Columnar cell lesions of the breast. *Advances in anatomic pathology*, 10(3), 113-124. <https://doi.org/10.1097/00125480-200305000-00001>
- Schou Bredal, I., Smeby, N. A., Ottesen, S., Warncke, T., & Schlichting, E. (2014). Chronic pain in breast cancer survivors: comparison of psychosocial, surgical, and medical characteristics between survivors with and without pain. *Journal of pain and symptom management*, 48(5), 852-862. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.12.239>

- Schouten van der Velden, A. P., Peeters, P. H., Koot, V. C., & Hennipman, A. (2006). Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Annals of surgical oncology*, 13(7), 990-998.
- Schroth, W., Goetz, M. P., Hamann, U., Fasching, P. A., Schmidt, M., Winter, S., . . . Brauch, H. (2009). Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*, 302(13), 1429-1436. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1420>
- Schuck, A., Konemann, S., Heinen, K., Rube, C. E., Hesselmann, S., Reinartz, G., . . . Willich, N. (2002). Microscopic residual disease is a risk factor in the primary treatment of breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 178(6), 307-313. <https://doi.org/10.1007/s00066-002-0950-7>
- Schwaibold, F., Fowble, B. L., Solin, L. J., Schultz, D. J., & Goodman, R. L. (1991). The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 21(2), 299-310. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90775-y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90775-y)
- Schwartz, G. F., Solin, L. J., Olivotto, I. A., Ernster, V. L., & Pressman, P. I. (2000). Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22-25, 1999. *Cancer*, 88(4), 946-954.
- Schwartz, J. D. (2019). Toward a More Definitive Goldilocks Mastectomy: Simultaneous Addition of the Lateral Intercostal Perforator Flap. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 7(3), e2132. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002132>
- Sechopoulos, I., Suryanarayanan, S., Vedantham, S., D'Orsi, C. J., & Karellas, A. (2008). Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology*, 246(2), 434-443. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070256>
- Seminog, O. O., & Goldacre, M. J. (2015). Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *British Journal of Cancer*, 112(9), 1546-1548. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.78>
- Sessa, C., Balmana, J., Bober, S. L., Cardoso, M. J., Colombo, N., Curigliano, G., . . . clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2023). Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of oncology*, 34(1), 33-47. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>
- Sestak, I., Dowsett, M., Zabaglo, L., Lopez-Knowles, E., Ferree, S., Cowens, J. W., & Cuzick, J. (2013). Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(19), 1504-1511. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt244>
- Seth, A. K., & Cordeiro, P. G. (2020). Stability of Long-Term Outcomes in Implant-Based Breast Reconstruction: An Evaluation of 12-Year Surgeon- and Patient-Reported Outcomes in 3489 Nonirradiated and Irradiated Implants. *Plastic and reconstructive surgery*, 146(3), 474-484. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007117>
- Sewart, E., Turner, N. L., Conroy, E. J., Cutress, R. I., Skillman, J., Whisker, L., . . . Potter, S. (2020). The Impact of Radiotherapy on Patient-reported Outcomes of Immediate Implant-based Breast Reconstruction With and Without Mesh. *Annals of surgery*, Jul 9 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004245>
- Sewart, E., Turner, N. L., Conroy, E. J., Cutress, R. I., Skillman, J., Whisker, L., . . . the Breast Reconstruction Research, C. (2021). Patient-reported outcomes of immediate implant-based breast reconstruction with and without biological or synthetic mesh. *BJS Open*, 5(1). <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zraa063>
- Shannon, C., Ashley, S., & Smith, I. E. (2003). Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *Journal of clinical oncology*, 21(20), 3792-3797.
- Sharif, S., Moran, A., Huson, S. M., Iddenden, R., Shenton, A., Howard, E., & Evans, D. G. (2007). Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *Journal of medical genetics*, 44(8), 481-484. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049346>

- Sikov, W. M., Berry, D. A., Perou, C. M., Singh, B., Cirrincione, C. T., Tolaney, S. M., . . . Winer, E. P. (2015). Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of clinical oncology*, 33(1), 13-21. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.0572>
- Silver, D. P., Richardson, A. L., Eklund, A. C., Wang, Z. C., Szallasi, Z., Li, Q., . . . Garber, J. E. (2010). Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 28(7), 1145-1153. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.4725>
- Silverstein, M. J., Poller, D. N., Waisman, J. R., Colburn, W. J., Barth, A., Gierson, E. D., . . . Slamon, D. J. (1995). Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*, 345(8958), 1154-1157. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90982-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90982-6)
- Simon, J. A., Gaines, T., & LaGuardia, K. D. (2016). Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial. *Menopause*, 23(11), 1214-1221. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000773>
- Simpson, P. T., Gale, T., Reis-Filho, J. S., Jones, C., Parry, S., Sloane, J. P., . . . Lakhani, S. R. (2005). Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *American journal of surgical pathology*, 29(6), 734-746. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000157295.93914.3b>
- Sjöström, J., Blomqvist, C., Mouridsen, H., Pluzanska, A., Ottosson-Lönn, S., Bengtsson, N. O., . . . Bergh, J. (1999). Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *European journal of cancer*, 35(8), 1194-1201. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00122-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00122-7)
- Skillman, J., McManus, P., Bhaskar, P., Hamilton, S., Roy, P. G., & O'Donoghue, J. M. (2022). UK Guidelines for Lipomodelling of the Breast on behalf of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery and Association of Breast Surgery Expert Advisory Group. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 75, 511-518. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.09.033>
- Skaane, P. (2022). Contrast-enhanced mammography for screening recalls: a problem-solving assessment tool ready for use? *European radiology*, 32(11), 7386-7387. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09094-7>
- Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Giermek, J., Martin, M., Jasiowka, M., . . . Investigators, O. B. o. t. B.-. (2016). Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Research*, 76(4_Suppl), S5-04. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Sabcs15-s5-04>
- Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., . . . Crown, J. (2011). Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1273-1283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>
- Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z., McAndrew, N., Kukiela-Budny, B., Stroyakovskiy, D., . . . Hortobagyi, G. (2024). Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(12), 1080-1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305488>
- Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235(4785), 177-182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
- Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., . . . Ullrich, A. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244(4905), 707-712. <https://doi.org/10.1126/science.2470152>

- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., . . . Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783-792. <https://doi.org/10.1056/Nejm200103153441101>
- Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P. A., De Laurentiis, M., Im, S. A., . . . Jerusalem, G. (2020). Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 514-524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
- Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P. A., De Laurentiis, M., Im, S. A., . . . Jerusalem, G. (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology*, 36(24), 2465-2472. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.9909>
- Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., . . . Llombart-Cussac, A. (2020). The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(1), 116-124. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
- Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., . . . Llombart-Cussac, A. (2017). MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology*, 35(25), 2875-2884. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.7585>
- Sobti, N., Weitzman, R. E., Nealon, K. P., Jimenez, R. B., Gfrerer, L., Mattos, D., . . . Liao, E. C. (2020). Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Scientific reports*, 10(1), 1137. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58094-4>
- Sonke, G. S., Nijhof, A. V. O.-., Wortelboer, N., Noort, V. v. d., Swinkels, A. C. P., Blommestein, H. M., . . . Jager, A. (2023). Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Journal of clinical oncology*, 41(17 suppl), LBA1000. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000
- Sorrentino, L., Regolo, L., Scoccia, E., Petrolo, G., Bossi, D., Albasini, S., . . . Corsi, F. (2019). Autologous fat transfer after breast cancer surgery: An exact-matching study on the long-term oncological safety. *European journal of surgical oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.05.013>
- Sotiriou, C., Lacroix, M., Lespagnard, L., Larsimont, D., Paesmans, M., & Body, J. J. (2001). Interleukins-6 and -11 expression in primary breast cancer and subsequent development of bone metastases. *Cancer letters*, 169(1), 87-95. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(01\)00524-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(01)00524-9)
- Southey, M. C., Goldgar, D. E., Winqvist, R., Pylkäs, K., Couch, F., Tischkowitz, M., . . . Milne, R. L. (2016). PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of medical genetics*, 53(12), 800-811. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103839>
- Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., . . . Sledge, G. W., Jr. (2018). Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(2), 111-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
- Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., . . . Sledge, G. W. (2015). Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2005-2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510764>

- Sparano, J. A., Gray, R. J., Ravdin, P. M., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., . . . Sledge, G. W., Jr. (2019). Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(25), 2395-2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904819>
- Sparano, J. A., Wang, M., Martino, S., Jones, V., Perez, E. A., Saphner, T., . . . Davidson, N. E. (2008). Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(16), 1663-1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707056>
- Spear, S. L., Coles, C. N., Leung, B. K., Gitlin, M., Parekh, M., & Macarios, D. (2016). The Safety, Effectiveness, and Efficiency of Autologous Fat Grafting in Breast Surgery. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 4(8), e827. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000842>
- Speck, R. M., Courneya, K. S., Masse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer survivorship : research and practice*, 4(2), 87-100. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0110-5>
- Spring, L. M., Gupta, A., Reynolds, K. L., Gadd, M. A., Ellisen, L. W., Isakoff, S. J., . . . Bardia, A. (2016). Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 2(11), 1477-1486. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>
- Spronk, I., Schellevis, F. G., Burgers, J. S., de Bock, G. H., & Korevaar, J. C. (2018). Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *Breast*, 39, 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.011>
- Stark, B., Magneli, M., van Heijningen, I., Parreira, C., Bosch, U., Rouif, M., & Halle, M. (2021). Considerations on the Demography of BIA-ALCL in European Countries Based on an E(A)SAPS Survey. *Aesthetic plastic surgery*, 45(6), 2639-2644. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02411-3>
- Statens legemiddelverk. (2012). *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. Hentet fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xgeva_forebygging%20av%20SRE%20ved%20benmetastaser_2012.pdf
- Steenbruggen, T. G., van Werkhoven, E., van Ramshorst, M. S., Dezentjé, V. O., Kok, M., Linn, S. C., . . . Sonke, G. S. (2020). Adjuvant chemotherapy in small node-negative triple-negative breast cancer. *European journal of cancer*, 135, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.033>
- Stensheim, H., Cvancarova, M., Møller, B., & Fosså, S. D. (2011). Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *International Journal of Cancer*, 129(5), 1225-1236. <https://doi.org/10.1002/ijc.26045>
- Stokes, E. L., Tyldesley, S., Woods, R., Wai, E., & Olivotto, I. A. (2011). Effect of nodal irradiation and fraction size on cardiac and cerebrovascular mortality in women with breast cancer treated with local and locoregional radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 80(2), 403-409. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.02.041>
- Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J. J., Steger, G. G., Tonkin, K., de Boer, R. H., . . . Braun, A. (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology*, 28(35), 5132-5139. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101>

- Strnad, V., Ott, O. J., Hildebrandt, G., Kauer-Dorner, D., Knauerhase, H., Major, T., . . . Polgar, C. (2016). 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*, 387(10015), 229-238. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00471-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00471-7)
- Stuart, K. E., Houssami, N., Taylor, R., Hayen, A., & Boyages, J. (2015). Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*, 15, 890. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1904-7>
- Staaf, J., Glodzik, D., Bosch, A., Vallon-Christersson, J., Reuterswärd, C., Hakkinen, J., . . . Nik-Zainal, S. (2019). Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. *Nature medicine*, 25(10), 1526-1153. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0582-4>
- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., . . . Cortes, J. (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724-734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>
- Swain, S. M., Jeong, J. H., Geyer, C. E., Jr., Costantino, J. P., Pajon, E. R., Fehrenbacher, L., . . . Wolmark, N. (2010). Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(22), 2053-2065. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909638>
- Swain, S. M., Kim, S. B., Cortes, J., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., . . . Baselga, J. (2013). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 14(6), 461-471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)
- Tabar, L., Vitak, B., Chen, H. H., Yen, M. F., Duffy, S. W., & Smith, R. A. (2001). Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*, 91(9), 1724-1731. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010501\)91:9<1724::aid-cnrcr1190>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010501)91:9<1724::aid-cnrcr1190>3.0.co;2-v)
- Takeda, A., Shigematsu, N., Kondo, M., Amemiya, A., Kawaguchi, O., Sato, M., . . . Kubo, A. (2000). The modified tangential irradiation technique for breast cancer: how to cover the entire axillary region. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 46(4), 815-822. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00463-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00463-0)
- Tamura, K., Imamura, C. K., Takano, T., Saji, S., Yamanaka, T., Yonemori, K., . . . Tanigawara, Y. (2020). CYP2D6 Genotype-Guided Tamoxifen Dosing in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer (TARGET-1): A Randomized, Open-Label, Phase II Study. *Journal of clinical oncology*, 38(6), 558-566. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01412>
- Tan, A. R., Im, S. A., Mattar, A., Colomer, R., Stroyakovskii, D., Nowecki, Z., . . . Jackisch, C. (2021). Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 22(1), 85-97. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30536-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30536-2)
- Tan, P. H., Thike, A. A., Tan, W. J., Thu, M. M., Busmanis, I., Li, H., . . . Tan, M. H. (2012). Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *Journal of clinical pathology*, 65(1), 69-76. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200368>
- Tanbo, T., Greggains, G., Storeng, R., Busund, B., Langebrekke, A., & Fedorcsak, P. (2015). Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue after treatment for malignant disease – the first Norwegian results. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94(9), 937-941. <https://doi.org/10.1111/aogs.12700>

- Tang, R., Coopey, S. B., Colwell, A. S., Specht, M. C., Gadd, M. A., Kansal, K., . . . Smith, B. L. (2015). Nipple-Sparing Mastectomy in Irradiated Breasts: Selecting Patients to Minimize Complications. *Annals of surgical oncology*, 22(10), 3331-3337. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4669-y>
- Tarantino, P., Leone, J., Vallejo, C. T., Freedman, R. A., Waks, A. G., Martínez-Sáez, O., . . . Leone, J. P. (2024). Prognosis and treatment outcomes for patients with stage IA triple-negative breast cancer. *NPI breast cancer*, 10(1), 26. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00634-6>
- Taylor, C., Correa, C., Duane, F. K., Aznar, M. C., Anderson, S. J., Bergh, J., . . . McGale, P. (2017). Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *Journal of clinical oncology*, 35(15), 1641-1649. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.0722>
- Taylor, C., McGale, P., Bronnum, D., Correa, C., Cutter, D., Duane, F. K., . . . Ewertz, M. (2018). Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *Journal of clinical oncology*, 36(22), 2288-2296. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6351>
- Taylor, C. W., Brønnum, D., Darby, S. C., Gagliardi, G., Hall, P., Jensen, M. B., . . . Ewertz, M. (2011). Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. *Radiotherapy and Oncology*, 100(2), 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.01.020>
- Telli, M. L., Timms, K. M., Reid, J., Hennessy, B., Mills, G. B., Jensen, K. C., . . . Richardson, A. L. (2016). Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical cancer research*, 22(15), 3764-3773. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2477>
- Thamm, O. C., & Andree, C. (2018). Immediate Versus Delayed Breast Reconstruction: Evolving Concepts and Evidence Base. *Clinics in plastic surgery*, 45(1), 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2017.08.010>
- The American Society of Breast surgeons. (2018). *Consensus Guideline on Concordance Assessment of Image-Guided Breast Biopsies and Management of Borderline or High-Risk Lesions*. Columbia, MD: The American Society of Breast surgeons. Hentet fra <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Concordance-Assessment-of-Image-Guided-Breast-Biopsies.pdf>
- Theriault, R. L., Lipton, A., Hortobagyi, G. N., Leff, R., Gluck, S., Stewart, J. F., . . . Reitsma, D. J. (1999). 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. *Journal of clinical oncology*, 17(3), 846-854. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.3.846>
- Theriault, R. L., & Litton, J. K. (2013). Pregnancy during or after breast cancer diagnosis: what do we know and what do we need to know? *Journal of clinical oncology*, 31(20), 2521-2522. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.7347>
- Thor, A. D., Berry, D. A., Budman, D. R., Muss, H. B., Kute, T., Henderson, I. C., . . . Liu, E. T. (1998). erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(18), 1346-1360. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1346>
- Thorarinsson, A., Frojd, V., Kolby, L., Ljungdal, J., Taft, C., & Mark, H. (2017). Long-Term Health-Related Quality of Life after Breast Reconstruction: Comparing 4 Different Methods of Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 5(6), e1316. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001316>
- Thorsen, L. B., Offersen, B. V., Danø, H., Berg, M., Jensen, I., Pedersen, A. N., . . . Overgaard, J. (2016). DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 34(4), 314-320. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.6456>

- Thorsen, L. B. J., Overgaard, J., Matthiessen, L. W., Berg, M., Stenbygaard, L., Pedersen, A. N., . . . Offersen, B. V. (2022). Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study. *Journal of clinical oncology*, Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00044>
- Thune, I. (2008). Kreft. I: R. Bahr (red.), *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (s. 359-370). Oslo: Helsedirektoratet.
- Timbrell, S., Al-Himdani, S., Shaw, O., Tan, K., Morris, J., & Bundred, N. (2017). Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of surgical oncology*, 24(4), 1071-1076. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5673-6>
- Tischkowitz, M., Balmana, J., Foulkes, W. D., James, P., Ngeow, J., Schmutzler, R., . . . Guidelines, C. (2021). Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine*, 23(8), 1416-1423. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01151-8>
- Tischkowitz, M., Colas, C., Pouwels, S., Hoogerbrugge, N., Group, P. G. D., & European Reference Network, G. (2020). Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*, 28(10), 1387-1393. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0651-7>
- Tjan-Heijnen, V. C. G., van Hellemond, I. E. G., Peer, P. G. M., Swinkels, A. C. P., Smorenburg, C. H., van der Sangen, M. J. C., . . . Seynaeve, C. M. (2017). Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(11), 1502-1511. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30600-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30600-9)
- Tolaney, S. M., Barry, W. T., Dang, C. T., Yardley, D. A., Moy, B., Marcom, P. K., . . . Winer, E. P. (2015). Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(2), 134-141. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281>
- Tolaney, S. M., Guo, H., Pernas, S., Barry, W. T., Dillon, D. A., Ritterhouse, L., . . . Winer, E. P. (2019). Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 37(22), 1868-1875. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00066>
- Tolaney, S. M., Tarantino, P., Graham, N., Tayob, N., Parè, L., Villacampa, G., . . . Winer, E. P. (2023). Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *The Lancet. Oncology*, 24(3), 273-285. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00051-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00051-7)
- Tolaney, S. M., Tayob, N., Dang, C., Yardley, D. A., Isakoff, S. J., Valero, V., . . . Krop, I. (2021). Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical oncology*, 39(21), 2375-2385. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03398>
- Tolaney, S. M., Wardley, A. M., Zambelli, S., Hilton, J. F., Troso-Sandoval, T. A., Ricci, F., . . . Andre, F. (2020). 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. *The Lancet. Oncology*, 21(6), 763-775. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30112-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30112-1)
- Torres, L. M., Yuste Sanchez, M. J., Zapico, G. A., Prieto, M. D., Mayoral del, M. O., Cerezo, T. E., & Minayo, M. E. (2010). Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ*, 340, b5396.
- Toulis, K. A., Tzellos, T., Kouvelas, D., & Goulis, D. G. (2009). Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clinical therapeutics*, 31(2), 221-235. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.02.006>

- Trainer, A. H., Lewis, C. R., Tucker, K., Meiser, B., Friedlander, M., & Ward, R. L. (2010). The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, 7(12), 708-717. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.175>
- Tripathy, D., Im, S. A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Harbeck, N., . . . Lu, Y. S. (2018). Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 19(7), 904-915. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30292-4)
- Trudeau, M., Charbonneau, F., Gelmon, K., Laing, K., Latreille, J., Mackey, J., . . . Verma, S. (2005). Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 6(11), 886-898. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70424-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70424-1)
- Tsao, M. N., Rades, D., Wirth, A., Lo, S. S., Danielson, B. L., Gaspar, L. E., . . . Chang, E. L. (2012). Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*, 2(3), 210-225. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.12.004>
- Tsoutsou, P. G., Koukourakis, M. I., Azria, D., & Belkacemi, Y. (2009). Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 71(2), 102-116. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.09.002>
- Tung, N. M., Boguey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., . . . Zakalik, D. (2020). Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology*, 38(18), 2080-2106. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00299>
- Turnbull, L., Brown, S., Harvey, I., Olivier, C., Drew, P., Napp, V., . . . Brown, J. (2010). Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*, 375(9714), 563-571. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62070-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62070-5)
- Turner, N., Lambros, M. B., Horlings, H. M., Pearson, A., Sharpe, R., Natrajan, R., . . . Reis-Filho, J. S. (2010). Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. *Oncogene*, 29(14), 2013-2023. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.489>
- Turner, N., Tutt, A., & Ashworth, A. (2004). Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nature reviews. Cancer*, 4(10), 814-819. <https://doi.org/10.1038/nrc1457>
- Turner, N. C., Oliveira, M., Howell, S. J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H. L., . . . Rugo, H. S. (2023). Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 388(22), 2058-2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>
- Turner, N. C., Ro, J., André, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., . . . Cristofanilli, M. (2015). Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(3), 209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>
- Turner, N. C., Slamon, D. J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S. A., Masuda, N., . . . Cristofanilli, M. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(20), 1926-1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
- Turner, S., Chia, S., Kanakamedala, H., Hsu, W. C., Park, J., Chandiwana, D., . . . Rugo, H. S. (2021). Effectiveness of Alpelisib + Fulvestrant Compared with Real-World Standard Treatment Among Patients with HR+, HER2-, PIK3CA-Mutated Breast Cancer. *Oncologist*, 26(7), e1133-e1142. <https://doi.org/10.1002/onco.13804>
- Turton, P., El-Sharkawi, D., Lyburn, I., Sharma, B., Mahalingam, P., Turner, S. D., . . . Mercer, N. (2021). UK Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Expert Advisory Group (PRASEAG). *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 74(1), 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.10.064>

- Tutt, A., Tovey, H., Cheang, M. C. U., Kernaghan, S., Kilburn, L., Gazinska, P., . . . Bliss, J. M. (2018). Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature medicine*, 24(5), 628-637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
- Tutt, A. N. J., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., . . . Geyer, C. E., Jr. (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394-2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>
- Untch, M., Harbeck, N., Huober, J., von Minckwitz, G., Gerber, B., Kreipe, H. H., . . . Loibl, S. (2015). 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 und Frauenheilkunde*, 75(6), 556-565. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546120>
- Untch, M., Jackisch, C., Schneeweiss, A., Schmatloch, S., Aktas, B., Denkert, C., . . . Loibl, S. (2019). NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *Journal of clinical oncology*, 37(25), 2226-2234. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01842>
- Uusitalo, E., Rantanen, M., Kallionpää, R. A., Pöyhönen, M., Leppävirta, J., Ylä-Outinen, H., . . . Peltonen, J. (2016). Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Journal of clinical oncology*, 34(17), 1978-1986. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.3576>
- Vaidya, J. S., Bulsara, M., Baum, M., Wenz, F., Massarut, S., Pigorsch, S., . . . Tobias, J. S. (2020). 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*, 370, m2836. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2836>
- Vaidya, J. S., Joseph, D. J., Tobias, J. S., Bulsara, M., Wenz, F., Saunders, C., . . . Baum, M. (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*, 376(9735), 91-102. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60837-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60837-9)
- Valachis, A., Nearchou, A. D., & Lind, P. (2014). Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 144(3), 443-455. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2890-1>
- Van Calsteren, K., Heyns, L., De Smet, F., Van Eycken, L., Gziri, M. M., Van Gemert, W., . . . Amant, F. (2010). Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *Journal of clinical oncology*, 28(4), 683-689. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.23.2801>
- van Dalen, E. C., Michiels, E. M., Caron, H. N., & Kremer, L. C. (2010). Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD005006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005006.pub4>
- van der Voort, A., van Ramshorst, M. S., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Vulink, A. J., . . . Sonke, G. S. (2021). Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA oncology*, 7(7), 978-984. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1371>
- van Hellemond, I. E. G., Vriens, I. J. H., Peer, P. G. M., Swinkels, A. C. P., Smorenburg, C. H., Seynaeve, C. M., . . . Tjan-Heijnen, V. C. G. (2017). Ovarian Function Recovery During Anastrozole in Breast Cancer Patients With Chemotherapy-Induced Ovarian Function Failure. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(12). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx074>
- van Mackelenbergh, M., Seither, F., Möbus, V., Shaugnessy, J., Martin, M., Joensuu, H., . . . Loibl, S. (2020). 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 Research*, 80(4 Suppl), GS1-07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-GS1-07>

- van Tienhoven, G., Voogd, A. C., Peterse, J. L., Nielsen, M., Andersen, K. W., Mignolet, F., . . . van Dongen, J. A. (1999). 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. *European journal of cancer*, 35(1), 32-38. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00301-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00301-3)
- Varghese, J., Gohari, S. S., Rizki, H., Faheem, M., Langridge, B., Kummel, S., . . . Schmid, P. (2021). A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction. *Breast*, 55, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.11.023>
- Varshavsky-Yanovsky, A. N., & Goldstein, L. J. (2020). Role of Capecitabine in Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 38(3), 179-182. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02946>
- Vasselli, F., Fabi, A., Ferranti, F. R., Barba, M., Botti, C., Vidiri, A., & Tommasin, S. (2022). How Dual-Energy Contrast-Enhanced Spectral Mammography Can Provide Useful Clinical Information About Prognostic Factors in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Literature. *Frontiers in oncology*, 12, 859838. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859838>
- Vaz, S. C., Woll, J. P. P., Cardoso, F., Groheux, D., Cook, G. J. R., Ulaner, G. A., . . . de Geus-Oei, L. F. (2024). Joint EANM-SNMMI guideline on the role of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT in no special type breast cancer : (endorsed by the ACR, ESSO, ESTRO, EUSOBI/ESR, and EUSOMA). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 51(9), 2706-2732. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06696-9>
- Venturini, M., Del Mastro, L., Aitini, E., Baldini, E., Caroti, C., Contu, A., . . . Bruzzi, P. (2005). Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(23), 1724-1733. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji398>
- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., . . . Blackwell, K. (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783-1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., . . . Marubini, E. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1227-1232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>
- Veronesi, U., Marubini, E., Del Vecchio, M., Manzari, A., Andreola, S., Greco, M., . . . Rilke, F. (1995). Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(1), 19-27. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.1.19>
- Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., Luini, A., Zurrida, S., Galimberti, V., . . . Gennari, R. (2003). A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(6), 546-553. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>
- Vicini, F. A., Cecchini, R. S., White, J. R., Arthur, D. W., Julian, T. B., Rabinovitch, R. A., . . . Wolmark, N. (2019). 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*, 394(10215), 2155-2164. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32514-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32514-0)
- Vicini, F. A., Winter, K., Freedman, G. M., Arthur, D. W., Hayman, J. A., Rosenstein, B. S., . . . White, J. R. (2022). NRG RTOG 1005: A Phase III Trial of Hypo Fractionated Whole Breast Irradiation with Concurrent Boost vs. Conventional Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost Following Lumpectomy for High Risk Early-Stage Breast Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 114(3 Suppl), S1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.2320>

- Vidal, L., Ben-Aharon, I., Shulamith, R., Yerushalmi, R., Sulkes, A., & Stemmer, S. M. (2012). Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy: Effect on survival--A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 30(15 Supplement), 548.
- Virnig, B. A., Tuttle, T. M., Shamliyan, T., & Kane, R. L. (2010). Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(3), 170-178. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp482>
- Vitek, W. S., Shayne, M., Hoeger, K., Han, Y., Messing, S., & Fung, C. (2014). 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. *Fertility and Sterility*, 102(3), 808-815.e801. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.003>
- Vogel, C. L., Cobleigh, M. A., Tripathy, D., Gutheil, J. C., Harris, L. N., Fehrenbacher, L., . . . Press, M. (2002). Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(3), 719-726. <https://doi.org/10.1200/Jco.20.3.719>
- von Minckwitz, G., du Bois, A., Schmidt, M., Maass, N., Cufer, T., de Jongh, F. E., . . . Loibl, S. (2009). Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *Journal of clinical oncology*, 27(12), 1999-2006. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6618>
- von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P., Untch, M., . . . Geyer, C. E., Jr. (2019). Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(7), 617-628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>
- von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., . . . Baselga, J. (2017). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 122-131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
- von Minckwitz, G., Schneeweiss, A., Loibl, S., Salat, C., Denkert, C., Rezai, M., . . . Untch, M. (2014). Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 15(7), 747-756. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70160-3)
- von Schoultz, E., & Rutqvist, L. E. (2005). Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(7), 533-535. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji071>
- Vreemann, S., van Zelst, J. C. M., Schlooz-Vries, M., Bult, P., Hoogerbrugge, N., Karssemeijer, N., . . . Mann, R. M. (2018). The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI. *Breast cancer research*, 20(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1019-6>
- Vrieling, C., van Werkhoven, E., Maingon, P., Poortmans, P., Weltens, C., Fourquet, A., . . . Bartelink, H. (2017). Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 3(1), 42-48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3031>
- Wagner, A., Aretz, S., Auranen, A., Bruno, M. J., Cavestro, G. M., Crosbie, E. J., . . . Moslein, G. (2021). The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *Journal of clinical medicine*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/jcm10030473>
- Waks, A. G., & Partridge, A. H. (2016). Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 14(3), 355-363. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0038>
- Wallis, M., Tardivon, A., Helbich, T., & Schreer, I. (2007). Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *European radiology*, 17(2), 581-588. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0408-x>
- Wang, F., Peled, A. W., Chin, R., Fowble, B., Alvarado, M., Ewing, C., . . . Sbitany, H. (2016). The Impact of Radiation Therapy, Lymph Node Dissection, and Hormonal Therapy on Outcomes of Tissue Expander-Implant Exchange in Prosthetic Breast Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 137(1), 1-9. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001866>

- Wapnir, I. L., Gelber, S., Anderson, S. J., Mamounas, E. P., Robidoux, A., Martin, M., . . . Aebi, S. (2017). Poor Prognosis After Second Locoregional Recurrences in the CALOR Trial. *Annals of surgical oncology*, 24(2), 398-406. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5571-y>
- Wapnir, I. L., Price, K. N., Anderson, S. J., Robidoux, A., Martin, M., Nortier, J. W. R., . . . Aebi, S. (2018). Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. *Journal of clinical oncology*, 36(11), 1073-1079. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.5719>
- Warne, G. L., Fairley, K. F., Hobbs, J. B., & Martin, F. I. (1973). Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *New England Journal of Medicine*, 289(22), 1159-1162. <https://doi.org/10.1056/NEJM197311292892202>
- Wassermann, J., Gelber, S. I., Rosenberg, S. M., Ruddy, K. J., Tamimi, R. M., Schapira, L., . . . Partridge, A. H. (2019). Nonadherent behaviors among young women on adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Cancer*, 125(18), 3266-3274. <https://doi.org/10.1002/cncr.32192>
- Weaver, D. L., Ashikaga, T., Krag, D. N., Skelly, J. M., Anderson, S. J., Harlow, S. P., . . . Wolmark, N. (2011). Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 412-421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008108>
- Westling, P., Svensson, H., & Hele, P. (1972). Cervical plexus lesions following post-operative radiation therapy of mammary carcinoma. *Acta radiologica: therapy, physics, biology*, 11(3), 209-216. <https://doi.org/10.3109/02841867209130761>
- Whelan, T. J., Julian, J. A., Berrang, T. S., Kim, D. H., Germain, I., Nichol, A. M., . . . Olivotto, I. A. (2019). 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*, 394(10215), 2165-2172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32515-2)
- Whelan, T. J., Olivotto, I. A., Parulekar, W. R., Ackerman, I., Chua, B. H., Nabid, A., . . . Levine, M. N. (2015). Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(4), 307-316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415340>
- Whelan, T. J., Pignol, J. P., Levine, M. N., Julian, J. A., MacKenzie, R., Parpia, S., . . . Freeman, C. (2010). Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(6), 513-520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>
- Whelan, T. J., Smith, S., Parpia, S., Fyles, A. W., Bane, A., Liu, F. F., . . . Levine, M. N. (2023). Omitting Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Luminal A Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 389(7), 612-619. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302344>
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). *Breast Tumours* (WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2). Lyon: IARC.
- Widner, N., & Dabbs, D. J. (2012). Metaplastic breast carcinoma. In: D. J. Dabbs (red.), *Breast pathology* (s. 479-501). Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders).
- Wilcken, N., Hornbuckle, J., & Ghera, D. (2003). Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD002747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002747>
- Wilkinson, G. S., Kuo, Y. F., Freeman, J. L., & Goodwin, J. S. (2007). Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(13), 1016-1024. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm025>
- Wilkosz, P., Greggains, G. D., Tanbo, T. G., & Fedorcsak, P. (2014). Female Reproductive Decline Is Determined by Remaining Ovarian Reserve and Age. *PLoS ONE*, 9(10), e108343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108343>
- Wiley, S. C., Fan, K. L., Luvisa, K., Graziano, F. D., Lau, S. H. Y., Black, C. K., . . . Pittman, T. (2020). Predicting Ischemic Complications in the Inframammary Approach to Nipple-Sparing Mastectomy: The Midclavicular-to-Inframammary Fold Measurement. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(2), 251e-262e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006439>

- Willner, J., Kiricuta, I. C., & Kolbl, O. (1997). Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37(4), 853-863.
- Willner, J., Kiricuta, I. C., Kolbl, O., & Flentje, M. (1999). Long-term survival following postmastectomy locoregional recurrence of breast cancer. *Breast*, 8(4), 200-204. <https://doi.org/10.1054/brst.1999.0033>
- Wirapati, P., Sotiriou, C., Kunkel, S., Farmer, P., Pradervand, S., Haibe-Kains, B., . . . Delorenzi, M. (2008). Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast cancer research*, 10(4), R65. <https://doi.org/10.1186/bcr2124>
- Wist, E. (2000). Onkologisk akuttillstander. I: R. Kåresen & E. Wist (red.), *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell* (s. 90-95). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Wist, E. A., Sommer, H. H., Østenstad, B., Risberg, T., Bremnes, Y., & Mjaaland, I. (2004a). Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncologica*, 43(2), 186-189. <https://doi.org/10.1080/02841860310023165>
- Wist, E. A., Sommer, H. H., Østenstad, B., Risberg, T., & Fjæstad, K. (2004b). Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncologica*, 43(1), 11-14. <https://doi.org/10.1080/02841860310017748>
- Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M. S., . . . Dowsett, M. (2018). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology*, 36(20), 2105-2122. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.8738>
- Xicola, R. M., Li, S., Rodriguez, N., Reinecke, P., Karam, R., Speare, V., . . . Llor, X. (2019). Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *Journal of medical genetics*, 56(12), 838-843. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-105991>
- Xu, B., Wang, S., Yan, M., Sohn, J., Li, W., Tang, J., . . . Dai, M. S. (2024). Sacituzumab govitecan in HR(+)HER2(-) metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial. *Nature medicine*, 30(12), 3709-3716. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03269-z>
- Yadav, S., Boddicker, N. J., Na, J., Polley, E. C., Hu, C., Hart, S. N., . . . Couch, F. J. (2023). Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *Journal of clinical oncology*, 41(9), 1703-1713. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01239>
- Yadav, S., Sangaralingham, L., Payne, S. R., Giridhar, K. V., Hieken, T. J., Boughey, J. C., . . . Ruddy, K. J. (2022). Surveillance mammography after treatment for male breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 194(3), 693-698. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06645-w>
- Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., . . . Tsuchiya, K. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet. Oncology*, 15(4), 387-395. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70061-0)
- Yamashita, T., Saji, S., Takano, T., Naito, Y., Tsuneizumi, M., Yoshimura, A., . . . Masuda, N. (2025). Trastuzumab-Pertuzumab Plus Eribulin or Taxane as First-Line Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor 2-Positive Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer: The Randomized Noninferiority Phase III EMERALD Trial. *Journal of clinical oncology*, Jco2401888. <https://doi.org/10.1200/jco-24-01888>
- Yamashita, T., Saji, S., Takano, T., Naito, Y., Tsuneizumi, M., Yoshimura, A., . . . Masuda, N. (2024). Trastuzumab and pertuzumab in combination with eribulin mesylate or a taxane as first-line chemotherapeutic treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: Results of a multicenter, randomized, non-inferiority phase 3 trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD). *Journal of Clinical Oncology*, 42(16_suppl), 1007. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1007

- Yang, X., Leslie, G., Doroszk, A., Schneider, S., Allen, J., Decker, B., . . . Tischkowitz, M. (2020a). Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *Journal of clinical oncology*, 38(7), 674-685. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>
- Yang, X., Song, H., Leslie, G., Engel, C., Hahnen, E., Auber, B., . . . Antoniou, A. C. (2020b). Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(12), 1242-1250. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>
- Yao, K., Liederbach, E., Tang, R., Lei, L., Czechura, T., Sisco, M., . . . Smith, B. L. (2015). Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Annals of surgical oncology*, 22(2), 370-376. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3883-3>
- Yap, Y. S., Munusamy, P., Lim, C., Chan, C. H. T., Prawira, A., Loke, S. Y., . . . Lee, A. S. G. (2018). Breast cancer in women with neurofibromatosis type 1 (NF1): a comprehensive case series with molecular insights into its aggressive phenotype. *Breast cancer research and treatment*, 171(3), 719-735. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4851-6>
- Yardley, D. A., Burris, H. A., III, Simons, L., Spigel, D. R., Greco, F. A., Barton, J. H., . . . Hainsworth, J. D. (2008). A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*, 8(5), 425-431. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.051>
- Yazar, S., Bengur, F. B., Altinkaya, A., Kara, H., & Uras, C. (2021). Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Implant-Based Reconstruction with or Without Skin Reduction in Patients with Large Ptotic Breasts: A Case-Matched Analysis. *Aesthetic plastic surgery*, 45(3), 956-967. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-02000-w>
- Yen, M. F., Tabar, L., Vitak, B., Smith, R. A., Chen, H. H., & Duffy, S. W. (2003). Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *European journal of cancer*, 39(12), 1746-1754. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00260-0](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00260-0)
- Yu, K. D., Liu, X. Y., Chen, L., Mo, M., Wu, J., Liu, G. Y., . . . Shao, Z. M. (2021). Anthracycline-free or short-term regimen as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: A phase III randomized non-inferiority trial. *The Lancet regional health. Western Pacific*, 11, 100158. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100158>
- Yu, K. D., Ye, F. G., He, M., Fan, L., Ma, D., Mo, M., . . . Shao, Z. M. (2020). Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(9), 1390-1396. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2965>
- Zaenger, D., Rabatic, B. M., Dasher, B., & Mourad, W. F. (2016). Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? *Clinical breast cancer*, 16(2), 101-104. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.11.005>
- Zagouri, F., Sergeantanis, T. N., Azim, H. A., Jr., Chrysikos, D., Dimopoulos, M. A., & Psaltopoulou, T. (2015). Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. *Breast cancer research and treatment*, 151(1), 141-147. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3356-9>
- Zhan, Q. H., Fu, J. Q., Fu, F. M., Zhang, J., & Wang, C. (2018). Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 9(2), 2739-2751. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23086>
- Zhang, F. F., Haslam, D. E., Terry, M. B., Knight, J. A., Andrulis, I. L., Daly, M. B., . . . John, E. M. (2017). Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer*, 123(11), 2070-2079. <https://doi.org/10.1002/cncr.30615>
- Zhang, H., Li, Y., Moran, M. S., Haffty, B. G., & Yang, Q. (2015). Predictive factors of nipple involvement in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 151(2), 239-249. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3385-4>
- Zhang, L., Jin, K., Wang, X., Yang, Z., Wang, J., Ma, J., . . . Guo, X. (2019). The Impact of Radiotherapy on Reoperation Rates in Patients Undergoing Mastectomy and Breast Reconstruction. *Annals of surgical oncology*, 26(4), 961-968. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07135-4>

- Zhang, X., Liu, W., Hai, T., & Li, F. (2021). Upgrade Rate and Predictive Factors for Breast Benign Intraductal Papilloma Diagnosed at Biopsy: A Meta-Analysis. *Annals of surgical oncology*, 28(13), 8643-8650. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10188-7>
- Zhu, X., Huang, J. M., Zhang, K., Xia, L. J., Feng, L., Yang, P., . . . Yu, Y. H. (2018). Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography for Screening Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical breast cancer*, 18(5), e985-e995. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.06.003>
- Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., Dal Lago, L., Donnelly, J. P., Kearney, N., . . . Treatment of, C. (2011). 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. *European journal of cancer*, 47(1), 8-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
- Aas, T., Geisler, S., Paulsen, T., Borresen-Dale, A. L., Varhaug, J. E., Lonning, P. E., & Akslen, L. A. (1996). Primary systemic treatment with weekly doxorubicin monotherapy in women with locally advanced breast cancer; clinical experience and parameters predicting outcome. *Acta Oncologica*, 35(Suppl 5), 5-8. <https://doi.org/10.3109/02841869609083960>