Region Stockholm

16

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för bröstcancer från RCC i samverkan

VKN 2021-0256

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-12-17

VKN 2021-0256

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för bröstcancer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av Nationellt vårdprogram för bröstcancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss Nationellt vårdprogram för bröstcancer.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund

Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närstående-företrädare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden.

Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De standardiserade vårdförloppen syftar till att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogram och vårdförlopp årligen och beslutar huruvida dessa behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram och förlopp har fyra fasta remissutskick årligen.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

I Sverige diagnosticeras 10 000 nya bröstcancrar per år varav dryga 2000 i region Stockholm. I princip alla primära bröstcancerpatienter blir opererade men alltmer av behandlingen läggs till den preoperativa situationen där den medicinska behandlingen styrs av sjukdomens biologi. Fördelen med denna strategi är att man har möjlighet att modifiera behandlingen för de patienter där man har att mindre bra behandlingssvar. Alla åtgärder vid primär bröstcancer syftar till att förhindra återfall som för väldigt många är en obotlig sjukdom och som dessutom renderar höga kostnader för samhället. Årligen får knappt 300 individer i Stockholm återfall av bröstcancer.

Överväganden

Det nationella vårdprogrammet reviderades i sin helhet och fastställdes oktober 2020 efter sedvanlig remissrunda. Förändringar i denna revision är flera.

1. Gruppen patienter med så kallad trippelnegativ bröstcancer, vilket innebär att tumörcellerna saknar tre typer av receptorer, utgör 10-15% av patienterna. Här rekommenderas preoperativ tilläggsbehandling med karboplatin som är en sedan länge etablerat läkemedel. Genom denna åtgärd uppskattas behovet av tilläggsbehandling efter efterföljande kirurgi minska med ungefär 10 %. Vid metastatisk sjukdom i denna grupp, vilket berör ungefär 20 individer per år i Stockholm, rekommenderas immunterapi med immunkontrollpunktshämmaren atezolizumab i kombination med kemoterapi, enligt rekommendation från rådet för Nya Terapier. De hälsoekonomiska resultaten är enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. beroende av avtalade priser.

2. Gruppen patienter som är receptorpositiva för så kallad human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) representerar ungefär 15 % av primär bröstcancer. Hos dessa patienter rekommenderas, dels en mer begränsad lymfkörtelutrymning i armhålan vilket minskar risken för lymfödem i armen, dels modifierad behandling både före och efter kirurgi som minskar risken för hjärtkärl- och hematologiska senbiverkningar. Samtliga av dessa mediciner är generiska och innebär inga ökade kostnader. Neratinib rekommenderas som tilläggsbehandling till högriskpatienter i denna grupp som inte kunnat få sedvanlig pre- eller postoperativa behandling. Neratinib ingår i högkostnadsskyddet enligt beslut av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

3. För postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv sjukdom och enstaka cancerangripna lymfkörtlar rekommenderas gentestning för en specifik mutation i syfte att minska behovet av cytostatikabehandling. Istället ska patienter med denna mutation rekommenderas behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant, som är ett etablerat läkemedel vilket blockerar östrogenreceptorn. Alpelisib ingår i högkostnadsskyddet enligt beslut av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. I en tidig bedömningsrapport från rådet för Nya Terapier beskrivs denna kombinationsbehandling som ett nytt alternativ för en utvald grupp patienter som ej erhållit önskad effekt av hormonbaserad behandling. Gentestningen kan medföra en ökad kostnad men Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket har gjort den hälsoekonomiska bedömningen att denna analys ger större nytta än jämförelsealternativet, dessutom till en lägre kostnad. Ett ökat behov av kontroller och behandling av biverkningar kan dock förväntas.

4. I friska celler finns reparationsenzymer som heter BröstCancer 1 och 2 och som lagar skador på generna. Hos vissa individer är dessa enzymer muterade och skadade vilket innebär att cellen riskerar att dö. Läkemedlen olaparib eller talazoparib slår ut en annan reparationsmekanism och ökar därmed sannolikheten för celldöd hos en cancercell. Vårdprogrammet rekommenderar därför dessa till spridd bröstcancer hos individer med muterad BröstCancer 1/2-enzymer efter sedvanlig behandling med cytostatika och som inte är lämpliga för platiumbaserad kemoterapi. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket har bedömt att kostnaden för behandling med talazoparib är rimlig i förhållande till nyttan för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi. Rådet för Nya Terapier har i en bedömningsrapport skrivit att om behandlingen kan ersätta behandling karboplatin, vilka ges som infusioner, kan resurser frigöras.

5. Antalet strålbehandlingar för primär bröstcancer reduceras vilket bör innebära en minskad belastning på strålbehandlingsavdelningarna och reducerade kostnader, oklart hur stora.

6. I kapitel 15.3.7, sidan 157, rekommenderas genexpressionsanalys med Oncotype DX eller Prosigna inför val av adjuvant cytostatikabehandling. Båda analyserna har av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket bedömts som kostnadseffektiva i jämförelse med enbart klinisk-patologisk bedömning. Notabelt är dock att vid beställning av ett test från Oncotype DX överförs personuppgifter respektive vävnader till utlandet för analys. Därför anser vi att det i texten i vårdprogrammet bör framgå Medicintekniska Produktrådets rekommendationer om dels att Oncotype DX kan användas under förutsättning att hantering av personuppgifter kan ske i enlighet med gällande svensk och EU-lagstiftning, dels att rådet rekommenderar varje region att göra sin egen bedömning avseende dessa juridiska spörsmål och risker inför eventuell upphandling och användning av Oncotype DX. (Var god se ”Genexpressionsanalys inför beslut om adjuvant behandling av bröstcancer” på janusinfo.se).

Ekonomiska konsekvenser

De ekonomiska konsekvenserna kan inte tydligt bedömas. Samtliga rekommenderade läkemedelsbehandlingar har bedömts av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket samt rådet för Nya Terapier. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Chef RCC Stockholm-Gotland

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan via RCC Stockholm-Gotland

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-12-17

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för bröstcancer

Den nationella vårdprogramgruppen för bröst har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 15 Februari 2022**

Skicka svaret till vardprogram.rcc.hsf@regionstockholm.se.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Jonas Bergh

Ordförande, vårdprogramgruppen för bröstcancer

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram bröstcancer

Datum: 2021-10-29

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Incidensen är ungefär 10 000 nya bröstcancerdiagnoser per år. Prevalensen är knappt 110 000 år 2016.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

I princip alla nydiagnosticerade patienter erhåller behandling för primär sjukdom, alltså 8 000-9 000 individer/år. Beroende på region/sjukhus erhåller 10-30 % primär medicinsk behandling, detta gäller i första hand HER2-positiv sjukdom (både patienter Er+ och Er- sjukdom) och trippelnegativ bröstcancer. Även större hormonreceptorpositiva cancrar, speciellt de med högre proliferation, erhåller primär medicinsk behandling. Den stora fördelen med denna strategi är att man har möjlighet att modifiera behandlingen, för de patienter där man har tumörprogress/mindre bra behandlingssvar. Detta är aldrig vid primär kirurgi följt av postoperativ systembehandling. Enstaka patienter får enbart primär strålbehandling; in toto blir nästan alla primära bröstcancerpatienter opererade. Som framgår i en i nyligen presenterad rapport från Bröstcancerförbundet så erbjuds/så används primär rekonstruktion med mycket stora skillnader mellan regionerna, precis som för preoperativ medicinsk behandling.

Redan 2005 visste man att man kunde halvera risken för återfall med 15 års uppföljningstid (hos för den vanligaste typen av bröstcancer; Er+ sjukdom hos en medelålders kvinna (EBCTCG, The Lancet 2005). För den Her-2 positiva gruppen är behandlingseffekten ännu större – långtidsöverlevnaden med kemoterapi+ trastuzumab är 90% (EBCTCG, Lancet Oncology 2021).

Alla åtgärder vid primär bröstcancer syftar till att förhindra återfall, som för väldigt många är en obotlig sjukdom och som dessutom renderar höga kostnader för samhället.

Knappt 1 500 individer får återfall av bröstcancer per år, i stort samtliga kommer att behandlas utnyttjande ett stort antal regimer i ett antal linjer. De kommer att behandlas på basen av receptorinnehåll och molekylära egenskaper i återfallscancern med olika läkemedel. Strålbehandling används också, framför allt som smärtlindring och till individer med skelettmetastatisk sjukdom. Kirurgi används för det numera relativa fåtalet individer som får medullapåverkan av metastatisk bröstcancer.

Huvudsakliga förändringar

Kapitel 4- flera figurer har uppdaterats inkluderande längre tids uppföljning.

Kapitel 12 - preoperativ tilläggsbehandling med karboplatin - rekommenderas som standardregim vid trippelnegativ bröstcancer. Kan ges som 1 veckas eller 3 veckors regim. Det är en välkänd och sedan lång tid tillbaka registrerad medicin. Genom denna åtgärd uppskattas behovet av tilläggsbehandling efter efterföljande kirurgi minska med ungefär 10 %.

För HER2-positiv sjukdom, men även för annan bröstcancer, erbjuds som alternativ en icke antracyklin-innehållande variant för att minska riskerna för långtidsbiverkningar av kardiovaskulär natur. Samtliga av dessa mediciner är generiska och det torde inte innebära några ökade kostnader. Dessa åtgärder borde resultera i en något reducerad risk för cardio-vaskulära senkomplikationer och AML/MDS.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Kapitel 13 - kirurgisk behandling. Patienter med 1 till 2 positiva sentinel nodes, med en ”kliniskt negativ axill” har till dags dato rekommenderats inklusion i Senomac-studien. En rimlig strategi och ett alternativ till konventionell axillarutrymning är primär radioterapi (AMAROS-studien, Donker et al., Lancet 2014).

För patienter som får patologisk komplett remission av neoadjuvant terapi vid HER2-positiv sjukdom, men också vid trippelnegativ sjukdom, rekommenderas ”target axillary dissection” istället för fullständig axillarutrymning. Motivet för dessa förändringar är att sen morbiditet (lymfödem i ipsilateral arm) rimligtvis kommer att minska, utan att man kommer att dagtinga med individernas prognos.

Kapitel 14 – strålbehandling. Under de senaste åren har antalet dagliga strålbehandlingsfraktioner för primär bröstcancer reducerats från 25 till 15/16 strålbehandlingsomgångar. Nu är förslaget att för patienter med sjukdom begränsat till bröstet endast ge 5 dagliga fraktioner i stället för 15/16. Hittills kända data indikerar ej ogynnsamma effekter på längre sikt. Dessa förändringar genomförs i en era där man har mycket bättre förutsättningar för en mer precis och standardiserad radioterapi till mycket mer väldefinierade targets jämfört med tidigare.

Kapitel 16 – postoperativ medicinsk tilläggsbehandling – precis som för den neoadjuvanta situationen finns det nu alternativ med icke antracyklin-innehållande regimer för att minska risken för kardiovaskulära långtidsbiverkningar och den numera relativt ovanliga biverkningen med MDS/AML.

Allt fler patienter erbjuds och erhåller adjuvant och endokrin terapi utöver den tidigare standardterapin med 5 års duration. Flera studier har jämfört 10 år med 5 år, men nu finns data som indikerar att 7-8 års adjuvant endokrin terapi möjligtvis är likvärdigt.

För att minska behovet av adjuvant kemoterapi för patienter med enstaka positiva axillymfkörtlar rekommenderas genexpressionsanalyser (Oncotype DX eller Pam 50) för postmenopausala patienter med östrogenreceptor-positiv sjukdom. Vidare har vi infört beskrivningar och bättre tolkningar av data som man erhåller från genexpressionsprofilerna med Oncotype-DX respektive PAM50.

Adjuvant neratinib rekommenderas till patienter med högrisk HER2-positiv, ER-positiv bröstcancer som inte har fått preoperativ eller postoperativ tilläggsbehandling med dubbel HER2-blockad eller postneoadjuvant behandling med T-DM1. Standardbehandlingen är dock att man alltid skall rekommendera primär neoadjuvant terapi till alla patienter med HER2-positiv sjukdom med tumörer större än 2 cm och/eller med positiva axillymfkörtlar.

Vid metastatisk trippelnegativ bröstcancer rekommenderas kombinationen av nab-paclitaxel plus atezolizumab hos patienter med PD-L1 ≥ 1% på immunceller. För BRCA-bärare med återfall av sjukdomen rekommenderas behandling med PARP-hämmare. För patienter som via genomisk analys har en påvisad mutation i PIK3CA i tumören rekommenderas behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant.

Förändringar av verksamhet och organisation

Som framgår i ovanstående beskrivning har det under ett antal år varit en reduktion av antalet strålbehandlingsfraktioner som varje individ behöver erhålla. Data från dessa randomiserade studier i den internationella miljön har visat att man kan uppnå samma eller bättre effekter, hittills utan ökade biverkningar, genom att använda högre dagsdoser. Detta borde innebära en minskad belastning på primär strålbehandling på strålbehandlingsavdelningarna. (Det är sorgesamt att den svenska miljön av resursskäl ej ansett sig haft möjlighet att kunna deltaga eller själva genomföra prospektiva och randomiserade strålbehandlingsstudier. Här har vi varit helt beroende av den internationella miljön.)

Den medicinska primära behandlingen av bröstcancer blir allt mer styrd av sjukdomens biologi och mer av behandling läggs till den preoperativa situationen. Fördelen med denna strategi är att man då kan registrera vilka patienter som svarar direkt på behandlingen och på vilka man bör byta behandlingsstrategi. Om man primäropererar patienter undandrar man patienterna möjligheten att kunna få en modifierad behandling primärt. Detta minskar sannolikt också möjligheterna för bot, om man ej utnyttjar den bättre optionen med preoperativ terapi.

Ett stort antal förändringar är på gång i form av nya och väsentligen effektivare mediciner som har ett EMA-godkännande, men där den svenska hälsoekonomiska processen tenderar tyvärr att dra ut på tiden, i vissa fall över lång tid (upp till tre år efter EMA godkännandet). TLV har också signalerat ytterligare försämringar.

Man kan här nämna som exempel medicin trastuzumab deruxtecan, som ännu icke har hälsoekonomiskt godkännande 9 månader efter ett godkännande av EMA januari 2021 och därför, i enlighet med nationella processen för införande av nya läkemedel, har vi inte inkluderat någon rekommendation avseende medicinen i NVP. Denna medicin har nu studerats vidare i en randomiserad studie, efter svikt på tidigare anti-Her-2 mediciner; jämfört med nu gällande standard med trastuzumab emtansin rapporterar man en hazardkvot på 0.28 och i en progressionsfri medianöverlevnad på 25 månader för trastuzumab deruxtecan jämfört med trastuzumab emtansin (nuvarande standard) som är 7 månader ($p=10^{-22}$). Denna medicin har tyvärr ännu inte fått något hälsoekonomiskt godkännande på insända fas II data, nu föreligger fas III data med remarkabla behandlingseffekter enligt ovan. De negativa effekterna blir uppenbara-snabbare tumörprogress, uteblivna behandlingseffekter på CNS metastaser och sannolikt förtida död.

Fördröjning av hälsoekonomiska processen innebär tyvärr att vissa individer därigenom helt i onödan kommer att få återfall av sin sjukdom eller sämre behandling vid återfall av sjukdomen, resulterande i sämre överlevnad/sämre livskvalité. Återfall av bröstcancer är alltid olycksaligt och djupt olyckligt för den enskilda individen, speciellt om det hade kunnat undvikas med en mer effektiv primär behandling. De bästa av de nya medicinerna förbättrar tydligt PFS men även totalöverlevnaden; mediciner som har dessa bra effekter resulterar nästan obligat i en förbättrad livskvalité för patienterna.

Centralisering och decentralisering

Vårdprogrammet har i flera omgångar innehållit tydliga rekommendationer om centralisering av vissa behandlingsstrategier och mer ovanliga undergrupper av patienter. Den reella effekten av dessa rekommendationer synes till (stora) delar ha uteblivit.

Ökade kostnader

Som framgår av ovan kommer det sannolikt att bli reducerade kostnader avseende den primära radioterapin.

Vidare är det i princip alltid kostnadseffektivt att ge primär bröstcancerbehandling och att man ger den med så effektiva mediciner som möjligt till rätt individer. I Sverige finns det numera en suboptimal och fördröjd användning av EMA-godkända mediciner jämfört med situationen i exempelvis Danmark och Tyskland. Vidare använder Sverige mindre av de nya effektivare cancermedicinerna jämfört med våra nordiska grannar och många europeiska länder, Sverige använder cancermediciner som land nr 14 i Europa, trots att vår BNP/capita placerar Sverige som land nummer 7. Det skulle sannolikt vara hälsoekonomiskt lönsamt om man fick till en mycket snabbare process så att man kunde använda de riktigt bra och effektiva medicinerna i ett tidigt stadium och därigenom förhindra återfall- utöver den mänskliga tragedin är återfall väldigt dyra att hantera, speciellt som individer i den Her-2 positiva gruppen numera bör leva nästan 5-år i median.

Antalet patienter som är tillgängliga för läkemedelsbehandling primärt vad det gäller endokrina terapier är ungefär 75-80 % av patienterna. För närvarande finns inga stora kostnadsökningar inom detta område. I nästa omgång är det sannolikt att det kommer vara aktuellt att kunna erbjuda vissa högriskpatienter CDK4/6-inhibition. För patienter med högre risk för återfall så ges primärt kemoterapi följt av endokrin terapi. För individer som är postmenopausala med Er positiv cancer utan primär lymfkörtelspridning används genexpressionsanalyser för att få ett säkert riskestimat avseende risknivån. Dessa analyser göres så att man ”säkert” kan avstå adjuvant kemoterapi utan att nämnvärt öka risken för cancerrecidiv.

Ungefär 30-45% uppskattas erhålla primär preoperativ eller postoperativ kemoterapi. Inga nya mediciner har tillkommit de senaste åren. Sedan flera år rekommenderas dostät terapi för individer med högre risk, användningen av denna strategi förfaller underutnyttjas trots påvisad absolut överlevnadsvinst på ett par procent (EBCTCG, Lancet Oncology 2019).

Gruppen av primär TNBC utgör 10-15% av patienterna. Standardbehandlingen sedan några år tillbaka är neoadjuvant kemoterapi, för individer med tumörer större än 20 mm och eller med primärt positiva axillmetaser- Precis som för HER-2 positiv sjukdom. Genom preoperativ terapi kan man följa behandlingseffekten och man har möjlighet att byta behandling. Behandlingen kan därigenom bli bättre, medicinskt mer effektiv och till gagn för patienterna. På sikt torde det också vara synnerligen kostnadseffektivt. Tyvärr är genomslaget av dessa internationella accepterade rekommendationer om neoadjuvant terapi sedan 2017 ej tillräckligt bra i Sverige.

Den HER2-positiva gruppen representerar ungefär 15 % av primär bröstcancer. Här är de nuvarande primära behandlingarna, främst trastuzumab, tydligt kostnadseffektiv (trots det har det tagit nästan 15 år att få en liknande regional användning)…. Nya och bättre HER2-mediciner är på gång, men ingenting utöver neratinib har i dagsläget hälsoekonomiskt godkännande. Neratinib; för en begränsad subgrupp av individerna med lymfkörtelpositiv, ER+ sjukdom och primärt lymfkörtelmetastatisk sjukdom är aktuella efter 1 års konventionell adjuvant anti-Her-2 terapi följt av neratinib.

Det som torde vara mycket viktigt är att notera ~~är~~ att ett relativt stort antal av klinikerna/ ~~och~~ regionerna synes underanvända den preoperativa behandlingsmöjligheten vid trippelnegativ och HER2-positiv bröstcancer. Om detta åtgärdas kommer man rimligt att bota fler individer och därmed också reducera kostnaderna för återfallsbehandling.

Det aktuella vårdprogrammet rekommenderar immunterapi vid metastatisk TNBC. Antalet individer som har TNBC och samtidigt havande en biopsiverifierat påvisad metastatisk sjukdom med PD-L1 uttryck torde inskränka sig till ungefär 100 individer.

Slutligen kan man notera att, som framgår i vårdprogrammet, 5-årsöverlevnaden vid bröstcancer är omkring 90 % och 10-årsöverlevnaden omkring 80 %. Detta är en remarkabel förbättring jämfört med några decennier tillbaka. Förklaringen till detta är tidigarelagd diagnostik, utnyttjande av bättre mediciner och bättre primära behandlingsstrategier.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Ett antal sådana punkter beskrivs tydligt i ovanstående beskrivningar!
Etiska aspekter Är det etiskt att svenska patienter får sämre tillgång än våra grannländer och ett tiotal andra europeiska länder, utöver att vi därtill har en upp till 3-årig fördröjning till hälsoekonomiskt godkännande efter EMA/EU godkännande. Vidare finns stora regionala skillnader i hur innovationer avseende nya cancermediciner introduceras i Sverige.

Bröstcancer

Nationellt vårdprogram

2021-xx-xx Version: 4.0 Remissversion

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-11-11	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2018-01-16	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-02-11	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-06-02	Version 3.1, se Förändring sedan föregående version.
2020-06-26	Version 3.2, se Förändring sedan föregående version.
2020-08-25	Version 3.3, se Förändring sedan föregående version.
2020-10-22	Version 3.4, se Förändring sedan föregående version.
20xx-xx-xx	Version 4.0 se Förändring sedan föregående version.

REMISSVERSION

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2020-10-22.

Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland

Nationellt vårdprogram Bröstcancer
Oktober 2020

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **10**
Sammanfattning **10**

Kapitel 2 ..... **13**
Inledning **13**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 13
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 13
2.3 Standardiserat vårdförlopp 19
2.4 Vårdprogrammets förankring 19
2.5 Evidensgradering 20

Kapitel 3 ..... **21**
Mål med vårdprogrammet **21**

Kapitel 4 ..... **22**
Bakgrund och orsaker **22**

4.1 Insjuknande i bröstcancer i Sverige 22
4.2 Insjuknande 23
4.2.1 Insjuknande i olika åldersgrupper över tid 24
4.2.2 Geografiska skillnader i insjuknande 26
4.3 Överlevnad 26
4.4 Dödlighet 27
4.4.1 Internationella skillnader i dödlighet 27
4.4.2 Nationella skillnader i dödlighet 29
4.5 Kan vi lita på statistiken? 29
4.5.1 Insjuknande 29
4.5.2 Överlevnad 30
4.5.3 Dödlighet 30
4.6 Definition 30
4.7 Naturalförlopp – patogenes 31
4.8 Orsaker 32
4.8.1 Riskfaktorer 32
4.8.2 Sociodemografiska faktorer 32
4.8.3 Genetiska faktorer 33
4.8.4 Reproduktiva faktorer 33
4.8.5 Exogena och endogena hormoner 33
4.8.6 Livsstil – kroppskonstitution 34
4.8.7 Mammografisk bröstdensitet 34
4.8.8 Tidigare sjukdomar i brösten 34
4.8.9 Möjliga riskfaktorer för bröstcancer 35
4.8.10 Mindre troliga och omtvistade riskfaktorer 35

Kapitel 5 ..... **37**
Primär prevention **37**

Kapitel 6 ..... **40**
Screening **40**

6.1 Mammografiscreening 40
6.2 Alternativa metoder 40

REMISSVERSION

Kapitel 7 ... **42**
Symtom och tidig utredning ... **42**
7.1 Symtom och kliniska fynd ... 42
7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp ... 42

Kapitel 8 ... **43**
Diagnostik ... **43**
8.1 Klinisk undersökning ... 43
8.2 Bilddiagnostik ... 43
8.2.1 Klinisk mammografi och tomosyntes ... 43
8.2.2 Ultraljud ... 44
8.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MRT) ... 44
8.2.4 Kontrastförstärkt mammografi ... 45
8.2.5 Galaktografi ... 45
8.2.6 Preoperativ indikering och preparatröntgen ... 45
8.2.7 Utvecklingslinjer för bilddiagnostik ... 46
8.3 Cytologi och vävnadsbiopsi ... 46
8.4 Diagnosbesked ... 48

Kapitel 9 ... **49**
Kategorisering av tumören ... **49**
9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen ... 49
9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 50
9.2.1 Cytologimaterial och biopsier ... 50
9.2.2 Vävnadsresektat ... 51
9.2.3 Lymfkörtelpreparat ... 51
9.3 Anamnestisk remissinformation ... 52
9.3.1 Cytologimaterial och/eller biopsier ... 52
9.3.2 Partiell mastektomi, mastektomi, marginalbit, utvidgad resektion, diagnostisk excision ... 52
9.3.3 Portvaktskörtel ... 53
9.3.4 Axillpreparat ... 53
9.4 Klassificering av tumören ... 53
9.5 Utvärdering av preoperativt behandlingssvar ... 56
9.6 Molekylära analyser ... 57
9.7 Occult bröstcancer ... 58

Kapitel 10 ... **59**
Ärftlig bröstcancer ... **59**
10.1 Bakgrund ... 60
10.1.1 Molekylärgenetisk utredning ... 61
10.1.2 *BRCA1* och *BRCA2* ... 61
10.1.3 *PALB2* ... 62
10.1.4 Övriga gener associerade med kända tumörsyndrom och en starkt ökad bröstcancerrisk (*TP53, PTEN, CDH1, STK11, NF1*) ... 63
10.1.5 Gener associerade med måttligt förhöjd bröstcancerrisk (*ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C* och *RAD51D*, samt vissa definierade varianter i *BRCA1*) ... 64
10.2 Utredning av misstänkt ärftlighet ... 65
10.2.1 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos bröstcancerpatienter ... 65
10.2.2 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos friska familjemedlemmar ... 66
10.2.3 Cancergenetisk utredning ... 66
10.3 Handläggning av personer med patogen variant eller familjärt ökad risk ... 68
10.3.1 Bilddiagnostik ... 72
10.3.2 Screening för annan cancer associerad med BRCA1 respektive BRCA2 ... 73

REMISSVERSION

10.3.3 Riskreducerande kirurgi ... 73
10.3.4 Medicinsk prevention med tamoxifen och aromatashämmare av bröst- och ovarialcancer ... 73
10.4 Handläggning av bröstcancerpatienter med patogen variant i högpenetrant bröstcancergen ... 74
10.4.1 Riskreducerande kirurgi ... 74
10.4.2 Medicinsk behandling ... 77

Kapitel 11 ... 79
Multidisciplinär konferens (MDK) ... 79

11.1 Sammansättning av det multidisciplinära teamet ... 79
11.2 Vilka patienter bör diskuteras? ... 79
11.3 Vilka återfall bör diskuteras? ... 79
11.4 Kunskapsläge ... 80

Kapitel 12 ... 81
Preoperativ tilläggsbehandling ... 81

12.1 Indikationer för preoperativ behandling ... 81
12.1.1 Lokalt avancerad bröstcancer (LABC) ... 81
12.1.2 Operabel bröstcancer i stadium 2–3 ... 82
12.2 Allmänna principer för preoperativ behandling ... 83
12.2.1 Innan start av preoperativ behandling ... 83
12.2.2 Täta remissionsbedömningar under preoperativ behandling ... 83
12.2.3 Efter preoperativ behandling ... 85
12.2.4 Betydelse och definition av patologiskt komplett remission (pCR) ... 86
12.3 Val av cytostatika och behandlingsstrategi ... 88
12.4 Immunterapi med PD-1/PDL-1 checkpointhämmare som tillägg till preoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer ... 90
12.5 Preoperativ behandling vid HER2-positiv bröstcancer ... 91
12.5.1 Trastuzumab ... 91
12.5.2 Dubbel HER2-receptorblockad ... 92
12.5.3 Val av cytostatikabehandling vid preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer ... 93
12.5.4 Efter preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer ... 94
12.5.5 Antiangiogenes-riktad preoperativ behandling ... 94
12.6 Endokrin preoperativ behandling ... 94
12.7 Aktuella frågeställningar ... 95

Kapitel 13 ... 97
Kirurgisk behandling ... 97

13.1 Val av kirurgisk behandling ... 98
13.2 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi ... 99
13.2.1 Onkoplastikkirurgiska tekniker vid bröstbevarande kirurgi ... 100
13.2.2 Marginaler vid bröstbevarande kirurgi ... 101
13.3 Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi ... 102
13.4 Kirurgisk staging/behandling av axillen ... 103
13.4.1 Portvaktskörtelbiopsi i samband med preoperativ behandling ... 106
13.5 Kirurgi vid lokoregionala återfall ... 107
13.6 Kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom ... 108
13.7 Kirurgisk behandling vid duktal cancer in situ ... 108
13.8 Rekonstruktiv kirurgi ... 109
13.8.1 Känslomässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion ... 110
13.8.2 Rekonstruktionsmetoder efter mastektomi ... 110
13.9 Lymfödembehandling – kirurgiska metoder ... 118

REMISSVERSION

Kapitel 14 ... 119
Postoperativ strålbehandling ... 119

14.1 Bakgrund ... 120
14.2 Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer ... 121
14.2.1 Strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi ... 121
14.2.2 Möjligheter att avstå från strålbehandling mot bröstet vid lågrisktumör ... 122
14.2.3 Boostdos mot operationsområdet som tillägg till strålbehandling efter partiell mastektomi ... 123
14.2.4 Hypofraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi ... 123
14.2.5 Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi ... 124
14.2.6 Partiell strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi ... 125
14.3 Strålbehandling efter mastektomi vid invasiv bröstcancer ... 126
14.3.1 Strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 centimeter ... 126
14.3.2 Lokoregional strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi/mastektomi vid tumörer med metastas i de axillära lymfknutorna ... 126
14.3.3 Strålbehandling efter partiell mastektomi vid duktal cancer in situ (DCIS) ... 131
14.4 Ledtider för strålbehandling ... 132
14.4.1 Ordningsföljd och systembehandling ... 132
14.5 Invasiv bröstcancer ... 133
14.5.1 N0-sjukdom ... 133
14.5.2 pN+-tumör – efter partiell mastektomi ... 133
14.5.3 N+-sjukdom – efter mastektomi ... 134
14.5.4 Duktal cancer in situ ... 135

Kapitel 15 ... 137
Postoperativ medicinsk tilläggsbehandling ... 137

15.1 Bakgrund ... 137
15.2 Endokrin tilläggsbehandling ... 138
15.2.1 Bakgrund ... 139
15.2.2 Tamoxifen ... 139
15.2.3 Aromatashämmande läkemedel ... 141
15.2.4 Ovariell suppression ... 146
15.2.5 Beslutsverktyg för att stödja beslutet om förlängd endokrinbehandling ... 148
15.2.6 Endokrin behandling vid duktal cancer in situ ... 149
15.3 Tilläggsbehandling med cytostatika ... 150
15.3.1 Bakgrund ... 151
15.3.2 Tilläggsbehandling med dosintensiva cytostatika ... 153
15.3.3 Taxaner ... 154
15.3.4 Tilläggsbehandling med dostäta cytostatika ... 155
15.3.5 Kapecitabinbaserade regimer ... 156
15.3.6 Platina-baserade regimer ... 156
15.3.7 Genexpressionsanalys inför cytostatikabehandlingsval ... 157
15.3.8 Ledtider för cytostatikabehandling ... 159
15.4 Postoperativ målinriktad läkemedelsbehandling ... 160
15.4.1 Postoperativ målinriktad läkemedelsbehandling för HER2-positiv primär bröstcancer ... 160
15.4.2 Postoperativ målinriktad läkemedelsbehandling med CDK 4/6-hämmare ... 166
15.4.3 Postoperativ målinriktad läkemedelsbehandling med PARP-hämmare ... 167
15.5 Postoperativ tilläggsbehandling med bisfosfonater och denosumab ... 168
15.6 Metastasscreening hos asymtomatiska patienter ... 171

Kapitel 16 ... 172
Bröstcancer och graviditet ... 172

16.1 Bröstcancer under graviditet ... 172
16.1.1 Bakgrund ... 172
16.1.2 Utredning ... 173

REMISSVERSION

16.1.3 Behandling ... 173
16.2 Graviditet efter bröstcancerbehandling ... 176
16.3 Fertilitetsbevarande åtgärder vid bröstcancerbehandling ... 177
16.3.1 Bakgrund ... 177
16.3.2 Frysning av embryon, ägg och äggstocksvävnad ... 177
16.3.3 GnRH-behandling för bevarande av fertilitet i samband med cytostatikabehandling ... 178
16.4 Preventivmedel för kvinnor med bröstcancerbehandling ... 178

Kapitel 17 ... 179
Bröstcancerbehandling av äldre ... 179

17.1 Bakgrund ... 179
17.2 Primärutredning ... 181
17.3 Primär endokrin behandling ... 181
17.4 Preoperativ cytostatikabehandling ... 181
17.5 Kirurgi ... 181
17.6 Postoperativ strålbehandling ... 182
17.7 Postoperativ endokrin behandling ... 184
17.8 Postoperativ cytostatikabehandling ... 184
17.9 Postoperativ anti-HER2-behandling ... 185
17.10 Uppföljning efter behandling ... 186

Kapitel 18 ... 187
Behandling av metastaserad sjukdom ... 187

18.1 Bakgrund ... 188
18.2 Utredning ... 188
18.3 Endokrin behandling ... 190
18.3.1 Allmänna principer ... 192
18.3.2 Endokrin behandling kombinerat med CDK 4/6-hämmare ... 194
18.3.3 Endokrin behandling kombinerat med mTOR-hämmande läkemedel ... 197
18.3.4 Endokrin behandling kombinerat med PI3K-hämmare ... 197
18.4 Cytostatikabehandling ... 199
18.4.1 Allmänna principer ... 200
18.4.2 Första linjens cytostatikabehandling ... 201
18.4.3 Andra och senare linjers cytostatikabehandling ... 203
18.5 Målriktad läkemedelsbehandling ... 206
18.5.1 HER2-receptorblockerande läkemedel ... 206
18.5.2 Angiogeneshämmande läkemedel ... 213
18.5.3 Checkpointhämmare ... 213
18.5.4 PARP-hämmare vid BRCA-muterad metastaserad bröstcancer ... 215
18.5.5 Sacituzumab govitecan ... 216
18.6 Skelettstärkande behandling ... 217
18.7 Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom ... 218

Kapitel 19 ... 219
Behandling av oligometastaser ... 219

19.1 Bakgrund ... 219
19.2 Kirurgi ... 221
19.2.1 Lungmetastaser ... 221
19.2.2 Levermetastaser ... 222
19.2.3 Skelettmetastaser ... 223
19.3 Stereotaktisk strålbehandling ... 223
19.4 Radiofrekvensbehandling ... 225

REMISSVERSION

19.5 CNS-metastaser ... 225

Kapitel 20 ... 227
Understödjande behandling ... 227

20.1 Tillväxtfaktorerna erytropoetin och G-CSF ... 227
20.2 Antiemetikabehandlingar ... 227
20.3 Behandling av östrogenbristsymtom ... 228
20.4 Behandling av lokala östrogenbristsymtom ... 229
20.4.1 Bakgrund ... 229
20.4.2 Patogenes ... 229
20.4.3 Behandling ... 230

Kapitel 21 ... 232
Omvårdnad och rehabilitering ... 232

21.1 Psykosociala aspekter vid bröstcancer ... 232
21.2 Lagstöd ... 232
21.3 Kontaktsjuksköterska ... 232
21.4 Min vårdplan ... 233
21.5 Aktiva överlämningar ... 233
21.6 Löpande cancerrehabilitering ... 233
21.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 233
21.6.2 Grundläggande och specialiserad cancerrehabilitering ... 234

Kapitel 22 ... 235
Egenvård ... 235

22.1 Nationella riktlinjer ... 235
22.2 Rökning ... 235
22.3 Komplementär och alternativ medicin ... 235
22.4 Alkohol ... 235
22.5 Hudvård vid strålbehandling ... 235
22.6 Fysisk aktivitet ... 236

Kapitel 23 ... 237
Palliativ vård och insatser ... 237

Kapitel 24 ... 239
Uppföljning ... 239

24.1 Planering ... 239
24.2 Konventionell uppföljning ... 239
24.3 Intensivuppföljning ... 239
24.3.1 Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare ... 240
24.3.2 Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall ... 240
24.3.3 Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsjuksköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare ... 240
24.3.4 Telefonuppföljning av sjuksköterska jämfört med standarduppföljning på sjukhus ... 241
24.4 Kontralateral bröstcancer ... 241
24.5 Riktlinjer ... 241
24.6 Omvårdnad och rehabilitering ... 242

Kapitel 25 ... 244
Underlag för nivåstrukturering ... 244

REMISSVERSION

25.1 Bakgrund 244
25.2 Nuvarande nivåstrukturering och utveckling 244
25.2.1 Regional strukturering 244
25.2.2 Nationell nivåstrukturering 245
25.3 Framtidsscenario 246

Kapitel 26 247
Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer 247

Kapitel 27 248
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 248

Kapitel 28 249
Referenser 249

Kapitel 29 352
Vårdprogramgruppen 352
29.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 352
29.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 352
29.3 Jäv och andra bindningar 353

Bilaga 1 354
Kvalitetsdokument för patologi 354

REMISSVERSION

KAPITEL 1

Sammanfattning

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige såväl som globalt. I Sverige rapporterades 10 893 bröstcancerdiagnoser år 2019, därav 64 män [1] och 1 395 individer avled i bröstcancer, därav 10 män 2020. I Sverige fick 2344 kvinnor (därutöver 11 [illegible] bröstcancerdiagnos år 1960, 1139 avled det året (Ref: Databasen Nordcan 2[illegible] (https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/trends?sexes=2&populations=752&c[illegible]y=total&types=1) I Sverige ställdes 2500 bröstcancerdiagnoser (ref). Globa[illegible]er en bröstcancerdiagnos 1980 och 2,3 miljoner fick diagnosen 2020.

Orsaken till att man utvecklar bröstcancer är mångfacetterad; ho[illegible]e faktorer inkluderande menopausal hormonbehandling (MHT), paritet[illegible]ktorer och ett antal mer eller mindre väldokumenterade socioekonomiska f[illegible]monellt verkande preparatet tamoxifen och anastrozol kan tydligt reducera nyi[illegible]tcancer, denna strategi har dock hittills inte fått någon acceptans.

Vid primär bröstcancer är multidisciplinär sar[illegible]syftande till optimal diagnostik och behandlingar; medicinska beha[illegible]rålbehandling med målsättningen att åstadkomma bot. 10[illegible]cer är i Sverige kring 80 %. Trots ett markerat ökat nyinsjuknande[illegible]samtidigt en något minskad risk att dö i bröstcancer över tid i Sverige.

Tidig diagnostik med mammografi[illegible]ål etablerad modalitet som resulterar i en reducerad bröstcancerdödlighe[illegible]

Den preoperativa och p[illegible]ka behandlingen av bröstcancer baseras på cancerns biologiska egen[illegible]fall; olika typer av hormonellt verkande mediciner – tamoxifen, aron[illegible]at som specifikt nedreglerar äggstocksfunktionen och anti-HER-2 me[illegible]en annan viktig hörnsten i behandlingen av primär bröstcancer: erh[illegible]har högre risk för återfall och väldigt ofta om tumören har bristande[illegible]att öka säkerheten om man kan låtta bli att ge cytostatika rekomme[illegible]ör få sina cancrar undersökta med så kallad gen[illegible]typ av analyser kan också en säkrare indelning av de olika br[illegible]rna.

I s[illegible]behandlingsarbeten för att förfina och förbättre diagnostiken med nya ”röntgentekniker” av primär bröstcancer, dels för öka den diagnostiska säkerheten och dels för att[illegible]rgin mer precis. Bröstbevarande kirurgi med strålbehandling ger likvärdig möjlighet till överlevnad järfört med om man opererar bort hela bröstet. Det finns även populationsbaserade data som visar att bröstbevarande kirurgi med strålbehandling synes kunna ge bättre överlevnad jämfört med borttagande av hela bröstet. Diagnostiken av bröstcancerns spridning till axillens lymfkörtlar har sedan det senaste decenniet förfinats genom den så kallad sentinel node-biopsitekniken, resulterande i en tydligt minskad risk för postoperativ armsvullnad. Som ett led i utveclingen av mer skonsam kirurgi med mindra senbiverkingar så pågår projekt som syftar till att bättre kartlägga eventuell spridning till armhålan, samt hur man hantera en sådan situation med kirurgi eller strålbehandling på ett ännu bättre sätt.

REMISSVERSION

Nästan alla behandlingseffekter som vi beskriver vid ”tidig bröstcancer”; mediciner (tamoxifen, aromatashämmare, ovariell suppression (ablation), olika cyostiskakombinationer och hur man givet dem med olika kombinationer och doseringsstrategier, bisfosfonater, trastuzumab och jämförelsen mellan primär kirurgi med adjuvant kemoterapi vs. samma mediciner preoperativt) och strålbehandling med olika fraktioneringsmönster är baserade på prospektiva och randomiserade studier ;sammanställda i metanalyser på basen av individuella patientdata inom ramen för EBCTCG. De effekter och biverkiningar som vi beskriver i detta nationella vårdprogram är därför i stort baserade på mycket robusta data.

För patienter med HER-2 positiv och så kallat trippel negativ bröstcancer (T[illegible] rekommenderas sedan några år att den medinska behandlingen bör ges inna[illegible]r för de flesta patienterna; möjliggör att man kan ändra regim om effekten ej blir [illegible]etta är i allmänhet ej möjligt om man opererar primärt.

En metaanalys med 4 756 randomiserade patienter jämförde samma ty[illegible] och efter operationen resulterade i likvärdiga resultat avseende fjärrm[illegible]nad och total överlevnad. Med den properativa strategin kunde man [illegible]g erbjuda bröstbevarande kirurgi men man såg också en ökad frekvens[illegible]

En kombination av operation, följt cytostatika (FEC eller E[illegible]behandling med 5 års tamoxifen till den vanligaste typen av östrogenrej[illegible]os medelålders patienter halverar risken att dö. Cytostatika givet varann[illegible]are och 10 (7) års endokrin behandling är bättre än 5 års behand[illegible]

Strålbehandling adderat till primär kiru[illegible]nst.-Postoperativ strålbehandling gavs tidigare med 25 b[illegible]ör patienter med sjukdom begränsad till bröstet kan denna behandling nu g[illegible]fem behandlingsomgångar.

Adjuvant trastuzumab resulterar i [illegible] effekter för patienter med HER-2 driven sjukdom oavsett om cancern [illegible]ptorneagiv eller positiv; bröstcancerdödligheten minskar med ungefär 30 % ef[illegible]jning; nota bene den absoluta effekten var 9 % för de med Er negativ sjukd[illegible]med Er positiv sjukdom.

Återfall av brös[illegible]rlig sjukdom som tyvärr för de allra flesta individer är en obotlig sjukdom[illegible]loco-regionalt återfall av sjukdomen där man kan uppnå långtidsläkning.[illegible]ndlingen av återfallssjukdomen baseras bland annat på cancerns[illegible]h lokalisationen av metastaserna och patienten allmäntillstånd. Vid återf[illegible]igg av cyklin 4/6 hämmande mediciner kombinerad med gänose.e[illegible]dlingar visat allt mer gynnsamma effekter, även förlängd öv[illegible]återfall ger kombinationen av checkpointhämning (immunterapi) med sa[illegible]ndling 7 månaders förlängning av medainöverlevnaden, alltså en kliniskt m[illegible]t som patienterna bör erbjudas. Därutöver finns medicinen sacituzumab-go[illegible]för för TNBC, ”positive opinion” av EMA oktober 2021, men här föreligger ännu inget hälsoekonomiskt godkänande av TLV/NT.

Vid HER-2 positiv sjukdom finns två nya mediciner tucatinib respektive trastuzumab deruxtecan med ”positive opinion” av EMA december 2020 respektive januari 2021. Effekten av trastuzumab deruxtecan har jämförst med nuvarande standard trastuzuman emtansin hos patienter som erhållit anti-HER-2 mediciner. Effkten för den den förstnämnde indikerar en tydligt bättre effekt jämfört med nuvarande standard.

För alla de ovan beskrivna åtgärderna är optimalt omhändertagande och omvårdnadsdimensioner helt centrala delar av en god bröstcancersjukvård syftande till att ge patienterna förbättrad

livskvalitet. Omvårdnadsstrategier är av central vikt för att moderna cancerbehandlingar ska kunna genomföras på ett fullgott sätt.

REMISSVERSION

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Det nationella bröstcancervårdprogrammet har tillkommit i enlighet med de[illegible] beskrivningen i avsnitt 2.2 nedan, och bygger på upprepade evidensbaserade[illegible] kunskapsläget sedan år 2000 av Swedish Breast Cancer Group/Svenska Bröstcancergruppen/SweBCG http://www.swebcg.se/. Det aktuella progra[illegible] evidensbaserat och i tydlig samklang med Socialstyrelsens nationella ri[illegible]es 23 april 2014 https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/press[illegible] riktlinjer-for-cancervarden-klara/. Samstämmighet har varit möj[illegible]m att majoriteten av medlemmarna i SweBCG deltagit både i utarb[illegible]sens nationella riktlinjer och i skrivande av detta nationella vårdprogram. V[illegible]betonar tydligt evidensen för olika åtgärder, samt den relativa och ab[illegible] interventioner.

I ett antal fall har ytterligare viktig kunskap tillkomm[illegible]sens nationella riktlinjer och de senaste versioner av det Nationella vå[illegible]tcancer från 2014 respektive 2018. För att ha ett levande nationellt vårdpr[illegible]hit viktigt att fortlöpande uppdatera vårdprogrammet på basen a[illegible]rbättra prognosen för bröstcancerpatienterna parat med förb[illegible]ategier.

Vårdprogrammet är också i samkla[illegible]konsensuspublikationer för tidig bröstcancer respektive spridd brös[illegible]

Bakom vårdprogrammets skr[illegible]gar och behandlingsrekommendationer står hela SweBCG och de speciell[illegible]presentanterna i avsnitt **Fel! Hittar inte referenskälla.**.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Version [illegible]

Kapitel [illegible]r

- [illegible]det gäller den longitudinella uppföljningen i tid, för ett antal figurer.

K[illegible]**prevention**

- Uppdatering av evidens och mer tydlig rekommendation om när kemoprevention skulle kunna diskuteras.

Kapitel 8.2 Bildiagnostik

- Kontrastförstärkning diskuteras för att förbättra den diagnostiska precisionen. Vidare nämns 3D mammografi som ett möjligt bättre alternativ.

REMISSVERSION

Kapitel 9 Kategorisering av tumören

- Uppdatering av figuren om indelning av bröstcancer i molekylära subtyper utifrån nuvarande evidens.
- Uppdatering av rekommendationer om molekylära analyser som är aktuella vid bröstcancer.
- Beskrivning om hur ockult bröstcancer ska utredas och behandlas.

Kapitel 10 Ärftlig bröstcancer.

- Individuell bedömning av ärftlig risk kan ske på två principiellt olika epidemiologisk riskvärdering och genom molekylärgenetisk diagnost ar allt fler individer kommit att erbjudas det senare i och med ett för testning och införande av sk snabbspårstestning i samband me ”behandlingsutredning”. Molekylärgenetisk testning leder till att fler individer med kraftigt förhöjd risk identifieras, t ex BRCA1 och BRCA För BRCA-mutationsbärare finns evidensbaserade åtgärder att e epidemiologisk riskvärdering tonas i det aktuella vårdprogrammet ne vid sådan endast kan identifiera individer med lätt till i vissa fa isk där nyttan av riktade åtgärder är klart lägre och evidensläget för ut t till obefintligt.
- Kapitlet har uppdaterats med informa gare gener där patogena varianter leder till en måttligt f 1C, RAD51D och BARD1. Detta baseras på data från två bllstudier som med rimlig säkerhet fastställer att patogena variant n drygt fördubblad bröstcancerrisk. Vi föreslår att dessa addera testning under misstanke om bröstcancerhereditet.
- Kapitlet har uppdater etransdata för ett antal gener.
- Kapitlet har upp riskreducerande kirurgi hos BRCA-mutationsbärare med dat erade systematiska genomgångar och metaanalyser.
- Kapitlet ende ny information som avser medicinsk behandling av individe cierad bröstcancer.

Kapitel ehandling

- latin i den preoperativa regimen rekommenderas vid trippelnegativ lla patienter som bedöms kunna tolerera kombinationen med paklitaxel.
- api med PD-1/PDL-1 checkpointhämmare som tillägg till preoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer har nu flyttats från ”aktuella frågeställningar” till ett separat stycke, dock utan rekommendation i avsaknad av EMA godkännande.
- Antracyklinfria regimer lyfts som likvärdigt alternativ till standard regimer med antracyklin och taxankombination vid preoperativ behandling av HER2 positiv bröstcancer.

REMISSVERSION

Kapitel 13 Kirurgisk behandling

- Kompletterande axillutrymning ej längre rekommenderat vid 1-2 sjuka SN-körtlar i PAD vid primär kirurgi av kliniskt nodnegativ patient som kan få adekvat systembehandling och adekvat strålbehandling.
- Klinisk nodpositiv patient med begränsad metastasering i axillen om som svarat med kliniskt och radiologiskt mycket god respons efter neoadjuvant behandling kan under dessa förutsättningar opereras med sentinel node (3 körtlar och helst inkluderande den initalt sjuka körteln vilken markerats före neoadjuvant behandling, TAD (targeted axillary dissection).

Kapitel 14 Postoperativ strålbehandling

- Hypofraktionerad postoperativ strålbehandling mot bröst eller Gy enl Fast Forward har inte visat sig vara sämre än 2,67/40Gy av ller biverkningar i en stor randomiserad studie med medianu Hypofraktionerad strål mot bröst eller bröstkorg med 5, nativ till standardstrålbehandling för patienter över 50 år med DCIS.

Kapitel 15 Postoperativ medicinsk tilläggsbehan

- Uppdatering av rekommendation krin till premenopausala kvinnor med bröstcancer.
- Tillägg av rekommendation or n vara av värde vid luminal bröstcancer med 1-3 positiva l
- Rekommendation om hur resu nalyser ska tolkas i klinisk praxis i relation till val av cytostatil ej.
- Rekommendation om när om förlängd adjuvant behandling hos patienter med luminal HER2-positiv övervägas.

Kapitel 18 Beh d sjukdom

- Rekomr K-hämmaren alpelisib kan erbjudas till patienter med luminal BCA-mutation
- R PARP-hämmare kan erbjudas till patienter med BRCA-n
- R atezolizumab och neb-paklitaxel kan erbjudas till patienter med östcancer med PD-L1 >/= 1 %
- kapitel med vetenskaplig evidens kring nya läkemedel inom bröstonkologi ab-deruxtekan, tukatinib, pembrolizumab, sacituzumab-govitecan) utan klinisk dation i avvaktan på EMA godkännande för vissa läkemedel och nationella införande av nya cancerläkemedel.

Kapitel 19 - Oligametastaser

- Kapitlet inledes nu med tydliga sammanfattningar och behandlingsrekommendationer. Generellt sätt noteras relativt svag evidens och behandlingsrekommendationerna är följaktligen modesta.

REMISSVERSION

- Ytterligare studier beskrivs inkl förbättrad överlevnad begränsad till den Her-2 positiva gruppen.
- SBRT får mer i det uppdaterade kapitlet mer omfattande beskrivningar.

KVAST-bilaga

- Reviderad av KVAST-gruppen

Tidigare uppdateringar

Observera att rekommendationer som införts i en verison kan ha ändrats i s

Version 3.4

Revidering av kap 18.5.3 p.g.a. ny rekommendation från NT-rådet om
Rekommendation om atezolizumab borttagen från 18.4.

Version 3.3

Uppdatering beroende på nya data visande att komb olizumab och paclitaxel, vid immunterapi vid trippelnegativ spridd brö ekt. V.g.se uppdaterad text i avsnitt 18.5.3, Checkpointhämmare (2020-0

KVAST-bilaga uppdaterad med Rättn an 20 % till 10 % i avsnitt 3.2 (2020-07-28).

Version 3.2

Uppdaterad med ny version av KV n (2020-06-17).

Version 3.1

En ny figur 10 ” Indelning av bröstcancer i molekylära subtyper” har infogats under avsnitt 9.4 Klassificering av

Version

D rna i landet har haft regionala vårdprogram sedan 80-talet, även om nå k ett regionalt program först på 90-talet. Inom ramen för SweBCG ut rsta nationella vårdprogrammet (benämnt nationella riktlinjer) redan år 2000, i sa e regionala representanter som hade varit ansvariga för sina respektive regionala vårdprogram. Dessa ”nationella riktlinjer” i SweBCG:s regi har sedan fortlöpande uppdaterats. Vissa avsnitt såsom systembehandlingskapitlet har uppdaterats med ett till två års mellanrum sedan år 2000, medan andra kapitel har uppdaterats mer sällan. År 2013 beslutade SweBCG att i stället kalla sina tidigare nationella riktlinjer för ett nationellt vårdprogram, det första RCC-baserade nationella vårdprogrammet för bröstcancer publicerades november 2014, följt av två uppdateringar 2018 respektive 2019 för delar av strålbehandlingen.

Bröstcancer består av ett antal kliniskt relevant undergrupper med särskiljande behandlingsstrategier; är ett mycket forsknings- och utvecklingsintensivt område. Det är därför

REMISSVERSION

extra viktigt att bröstcancervårdprogrammet uppdateras frekvent. Föreliggande version är uppdaterad inom de områden där relevant information tillkommit, i huvudsak gällande information baserad på prospektiva och randomiserade studier, eller annat underlag.

Screening- och diagnostikkapitlen är omarbetade. Hela patologikapitlet är ånyo omskrivet enligt den nya mallen. Genomisk karaktärisering med genexpressions- och sekveneringsanalyser diskuteras och har för vissa individer tydligt tilläggsvärde. I dagsläget kan dessa dock inte rekommenderas som allmän rutin, eftersom tilläggsvärdet inte är visat för alla individer med primär eller återfallscancer. Avsnittet om ärftlig bröstcancer är också omarbetat, utredningsstrategier för ett antal gener tydliggörs.

Förbehandling och preoperativ tilläggsbehandling är ånyo till delar omarbeta[illegible] av internationell konsensus har rekommendationen om denna typ av behandlin[illegible] tydliggjorts, detta gäller framför allt patienter med HER2-positiv cance[illegible] bröstcancerpatient) och de med trippelnegativ cancer (ungefär var tion[illegible]. Dessa patienter har tidigare erhållit denna behandling efter prim[illegible] de nu rekommenderade strategierna är att man i högre frekvens kan[illegible] arande kirurgi med kompletterade strålbehandling, vilket kan leda till bättre[illegible] ed att hela bröstet bortopereras. Vidare kan i vissa fall också behovet av[illegible] rekonstruktion minskas. Viktigast torde dock vara att man direkt un[illegible] entifiera de individer som ej svarat som förväntat; detta är aldrig möjligt v[illegible] a behandlingen.

För patienter med Her-2 negativ sjukdom och[illegible] blogiskt komplett remission efter preoperativ behandling rekommenderas[illegible] för individer med HER-2 positiv sjukdom, som trots preoperati[illegible] och adekvat anti-Her-2 terapi, rekommenderas på stark vetenskaplig[illegible] umab-emtansin, sistnämnda beroende på den absoluta reduktio[illegible] ed 11 % (hazardkvot på 50 %)

Det kommer att finnas öppna rand[illegible] perativa studier som erbjuder möjlighet till inklusion för bröstcancerpati[illegible] er med Her-2 positiv sjukdom och trippelnegativ biologi i den preoperativ[illegible]

Beroende på öv[illegible] hader vid första linjens kemoterapi vid återfall av trippelnegativ b[illegible] zumab (checkpoint hämnare) randomiserat läggs till för de patienter som h[illegible] -L1 positivitet rekommenderas denna behandling.

Det sista[illegible] rats data från en randomiserad studie med neoadjuvant tillägg av pemb[illegible] imnare) till kemoterapi för trippelnegativ bröstcancer resultera[illegible] sen av patologiskt kompletta remissioner med 13,6 %; den hä[illegible] n påverkas också i en tidig analys.

D[illegible] och kapitlet om rekonstruktion och plastikkirurgi är i stora delar re[illegible] rurgiska behandlingen av axillens lymfkörtlar har förfinats och förbättrats, vil[illegible] en för efterföljande lymfkörtelsvullad. Inom detta område pågår en prospektiv och randomiserad studie för att ytterligare förbättra behandlingsstrategin.

Strålbehandlingskapitlet är ånyo väsentligen omarbetat. I behandlingsrekommendationerna är det tydligt att man bör erbjuda patienterna kortare behandlingstider, färre behandlingsdagar men högre doser per behandlingsdag, eftersom det finns ett par prospektiva och randomiserade studier styrkande denna strategi. Riskanalyser bör alltid göras, speciellt för de patienter som skall erhålla loko-regional strålbehandling. De ökade riskerna för rökare avseende cardiovaskulära sjukdomar och nya cancrar- speciellt lungcancer bör tydliggöras för patienterna, speciellt viktigt

REMISSVERSION

för de som planeras för loko-regional strålbehandling. Rökavvänjning är alltså mycket viktigt även i detta sammanhang.

Vidare beskrivs att man för en del äldre individer som bedöms vara lågriskpatienter i vissa fall kan avstå från den postoperativa strålbehandlingen.

För individer med hjärt- och lungsjukdom finns det möjlighet att för dessa relativt få individer erbjuda så kallad gating-teknik som gör att man får tydligt mindre stråldoser i risk-organen hjärta-kärl och lunga.

I kapitlet om postoperativ medicinsk tilläggsbehandling, alltså efterbehandli[illegible] rekommenderas även fortsättningsvis, på basen av flera prospektiva och ran[illegible]er att för individer med hög risk för återfall bör man diskutera möjligheten av t[illegible] behandling, på basen av en metaanalys med nästan 63 000 randomiserade pa[illegible] Vidare diskuteras så kallad antacyklinfria behandlingsalternativ. Progra[illegible] tydligare stöd för att använda så kallad dostät cytostatikabehandling so[illegible] eftersom dessa behandlingar i en publicerad metaanalys visats va[illegible]nfört med gängse 3-veckors regimer. Det finns god förtrogenhet på flertale[illegible]ogkliniker av att använda dostät cytostatikabehandling, genom att denna b[illegible]re använts inom ramen för en prospektiv och randomiserad studie; ”tvåveckorsregimer” kräver dock något mer resurser men denna strategi kommer i första hand at[illegible]der med högre risknivåer.

Generellt rekommenderas inte användandet a[illegible]behandling med pertuzumab, eftersom tilläggsvärdet jämfört med nuvarand[illegible]ned cytostatika plus trastuzumab i absoluta tal bedömes va[illegible] med högre riskstrata (exempel fyra eller fler positiva körtlar[illegible]mfattande kärlinväxt där detta tillägg har tydlig vetenskaplig rational.

För unga kvinnor, speciellt för de [illegible]gre som initialt erhållit cytostatikabehandling, poängteras möjligheten att er[illegible]mplett postoperativ behandling med nedreglering av äggstocksfunktionen plus [illegible]shämmare eller tamoxifen. Denna typ av strategi har använts under flera d[illegible]ionerna tydliggörs i programmet.

Programmet fö[illegible] positiv attityd till att använda adjuvanta behandlingsstra[illegible]ffekt men med mindre biverkningar och genom att förbättra diagnostiken så [illegible]på överbehandling.

Behandli[illegible]ch metastatisk bröstcancer är en central del av bröstcan[illegible]ntral betydelse att återfallstumörens biologi kartläggs; i all[illegible]analys som rekommenderats under snart ett decenuim. Inom vissa be[illegible]r det skett tydliga framsteg, speciellt för individer med HER2-positiv sj[illegible]primär kombination av trastuzumab och pertuzumab och cytostatika fö[illegible]erlevnden med 15 månader, till nästan 5 år i median. Denna behandling är all[illegible]tematiskt implementera. Det finns också prospektiva och randomiserade studier styrkande användandet av ytterligare strategier med anti HER2-mediciner som också de ger kliniskt relevanta överlevnadsvinster, och där en av dessa mediciner, trastuzumab emtansin, kan ges med väsentligen mindre biverkningar.

Vid bröstcanceråterfall för patienter med hormonkänslig och Her-2 negativ har Tandvårds- & Läkemedelsverket (TLV) rekommenderat användandet av så kallade CDK 4/6-hämmare kombinerat med aromatashämmare eller fulvestrant; denna behandlingsstrategi som är relativt ny vänder sig alltså till en relativt stor patientgrupp. Principerna diskuteras på ett tydligt sätt i vårdprogrammet.

REMISSVERSION

Första linjens kemoterapi vid återfall av trippelnegativ bröstcancer, kombinerat medatezolizumab (checkpoint hämnare) för patienter med tumörer med PD-L1 överuttryck ger överlevnadsvinst på 7 månader i en randomiserad studie; därför rekommenderas denna behandling.

Omvårdnads- och stödinsatser för patienterna är av helt central vikt för optimal cancersjukvård, inkluderande bröstcancersjukvård. I den aktuella versionen av programmet har endast mindre förändring skett, eftersom en omfattande revision skedde av 2018 års version av det nationella vårdprogrammet; fokus på evidensbaserade åtgärder.

Totalt sett innebär den uppdaterade versionen mestadels marginella förändringar angående resursallokeringar och arbetssätt. I vissa delar av Sverige kommer dock vissa programmet att kräva mer förändringar avseende arbetssätt än i andra delar föreliggande programmet i stort redan är implementerat.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För bröstcancer finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) fram och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet förloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar vidensgrund som finns för åtgärderna i SVF.

SVF finns delvis integrerat med texten i vårdp också laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats:
https://www.cancercentrum.se/samv/brost/vardforlopp-brostcancer/

Väntetiderna i SVF följs upp på na ovisning av väntetiderna för de 5 SVF som infördes under 2015 visa d cancer som utretts enligt standardiserat vårdförlopp får behandling sr re. För SVF bröstcancer redovisas väntetiderna, se nedanstående länk:
https://www.cancercent ancerdiagnoser/brost/vardforlopp-brostcancer/rec

2.4 Vårdprogrammets förankring

Vårdprog å uppdrag av RCC i samverkan, vilken utsett Jonas Bergh till vårdprog . Hela vårdprogramgruppen och alla författare ansvarar för he åll.

Pr ligt gängse nya rutiner på remissbedömning specialistföreningar, pa och berörda professioner fått möjlighet att lämna synpunkter på vå innehåll. De olika sjukvårdsregionerna och dessa linjeorganisationer har också givits möjlighet att inkomma med synpunkter med fokus på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet.

Efter sammanställning och bedömning av de inkomna synpunkterna och viktig ny information, främst från randomiserade studier, har en ytterligare revidering skett efter den första remissrundan. Denna bearbetade remissversion har sedan fastställts av RCC i samverkan.

REMISSVERSION

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktore[illegible] bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försva[illegible] samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förs[illegible]n samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+).
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie[illegible]er där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskaplig[illegible]ckligt.

Läs mer om systemet här:
http://www.sbu.se/upload/ebm/met[illegible]_Kapitel10.pdf

Behandlingsrekommendation A: Kon[illegible]a randomiserade studier eller metaanalyser.

Behandlingsrekommendation [illegible]onsistenta data från en randomiserad studie med ”låg power”, en icke-rand[illegible]fall-kontrollstudie eller fallrapporter.

Behandlingsrek[illegible]stenta data från en randomiserad studie med ”låg power”, en icke[illegible]fall-kontrollstudie eller fallrapporter.

Behandlingsrek[illegible]n systematiska data.

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Svenska Bröstcancergruppen (SweBCG) etablerade ett nationellt vårdprogram benämnt nationella riktlinjer redan år 2000. De senaste uppdateringarna är från 2014 och 2018 (två versioner) utarbetade enligt RCCs manual och godkänts av RCC i samverka[illegible] programmet var att åstadkomma regional samverkan och få en nationell san[illegible] diagnostik, behandling och uppföljning av bröstcancer. Vårdprogrammet ha[illegible]ts kontinueligt, speciellt inom de områden där utvecklingen har varit snabbast[illegible] det gäller medicinsk behandling vid primär bröstcancer samt inom återfall[illegible]p av fortlöpande uppdatering är en grundförutsättning för att vårdprogram[illegible]erna och evidensbaserade behandlingar, som på ett likvärdigt sätt må[illegible]enter till del i hela landet.

Ett par av medlemmarna i SweBCG deltar också i arbetet m[illegible] kvalitetsregistret, som arbetar i tät samverkan med respektive regional[illegible] med syftet att erbjuda en bröstcancersjukvård av högsta internationella klas[illegible]

Målen med programmet är evidensbaserade r[illegible]iagnostik och behandling syftande till en högkvalitativ bröstcanc[illegible]tjandet av gängse diagnostikstrategier och behandlingar,[illegible] och återfallscancer, är tydligt mätbara mål visavi antalet individer sc[illegible]viss intervention och vad som de facto genomförts. Helt centrala m[illegible]totala vårdkedjans interventioner syftande till att på gruppnivå kartlägga sjukdom[illegible]rlevnad på gruppnivå i de olika regionerna.

REMISSVERSION

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

Sammanfattning

- Insjuknandet i bröstcancer har ökat kraftigt under de senaste 50 åren (
- Överlevnaden blir allt bättre och nu är 5-årsöverlevnaden cirka 90 % (
- Dödligheten har minskat, främst under senare decennier (++++).
- Underliggande data är av god kvalitet (++++).

Tolkningen av trender för överlevnad och dödlighet är n

- Miljöfaktorer har en avgörande roll för utvecklingen a +++).
- Mutationer i *BRCA1* och *BRCA2* ökar risken mycket
- Viktiga reproduktiva riskfaktorer är: få barn, h barnets födelse och sen menopaus (++++).
- Hormonersättning i klimakteriet (HRT)
- De första p-pillren ökade risken parat är oklar (+++).
- Övervikt ökar risken för postm ++++).
- Alkohol ökar risken (++++).
- Hög brösttäthet (++++) oc ukdomar ökar risken (++++).
- Amning (++++) och f ++) ger ett visst skydd.
- Inget säkert samband f cancer och kost (++), rökning (+++) eller mammografi (++)

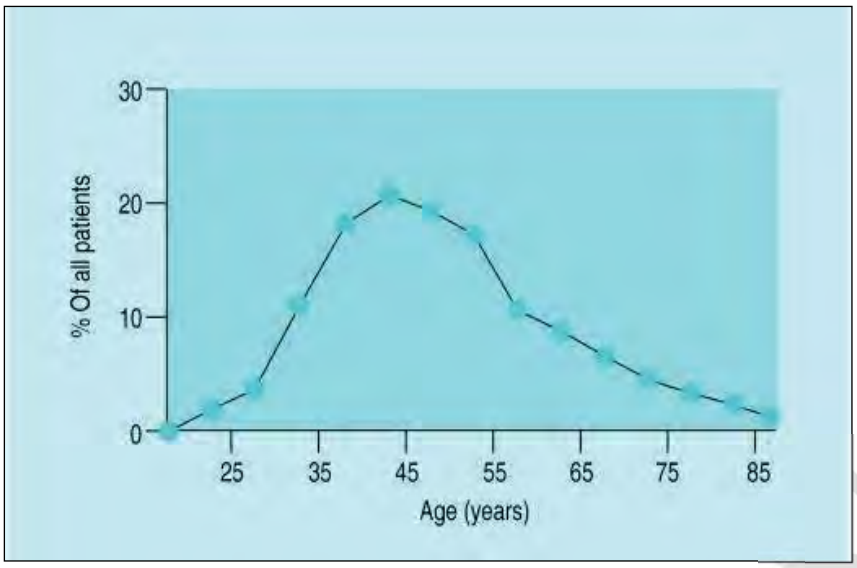
4.1 Insjuknande i bröstcancer i Sverige

Mer än v kommer att drabbas av bröstcancer under sitt liv. Bröstcancer är den va hos kvinnor i Sverige såväl som globalt.

I S 10 893 bröstcancerdiagnoser år 2019, därav 64 män [1] och 1 395 in ncer, därav 10 män år 2020 [4, 5]. Prevalensen 2016 var 108 579 kvinnor oc erige ställdes knappt 2 000 bröstcancerdiagnoser 1960. Globalt fick 641 000 in cancerdiagnos 1980 och 2,3 miljoner fick diagnosen 2020 [1, 5]. 20 dog det kvinnor i Sverige av lungcancer (n = 1 898) samtidigt som antalet döda kvinnor i tjock- och ändtarmscancer var nästan detsamma (n = 1 354) [6-8]. Bland de kvinnor som dör före 65 års ålder är dock bröstcancer en vanlig dödsorsak [9] (figur 1).

REMISSVERSION

Figur 1. Bröstcancer som dödsorsak bland kvinnor i olika åldrar. Copyright 2000, British Medical Journal. Printed with permission [9].



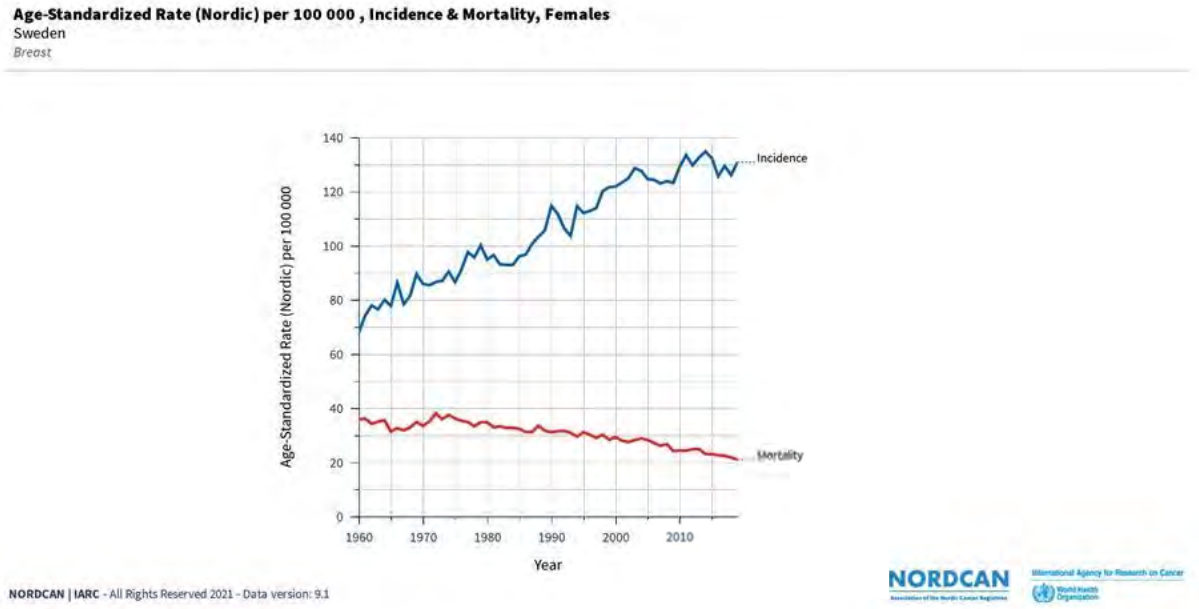
4.2 Insjuknande

Den åldersstandardiserade incidensen [illegible]lats sedan 1960 räknat per 100 000 kvinnor, se figur 2 [10]. I abs[illegible]nnu mer påtaglig: I Sverige fick 2344 kvinnor (11 var män) bröstcancerdiag[illegible] det året (Ref: Databasen Nordcan 2.0 (iarc.fr) (https://nordcan.iarc.fr/en/data[illegible]=2&populations=752&cancers=180&key=total&types=1). I Sverige ställd[illegible]ancerdiagnoser år 2019, därav 64 män [1] och 1 395 individer avled i b[illegible]än 2020.

från 2 406 diagn[illegible]knanden 2015 [11].

REMISSVERSION

Figur 2. Insjuknande (röd) och dödlighet (grön) över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN [10].

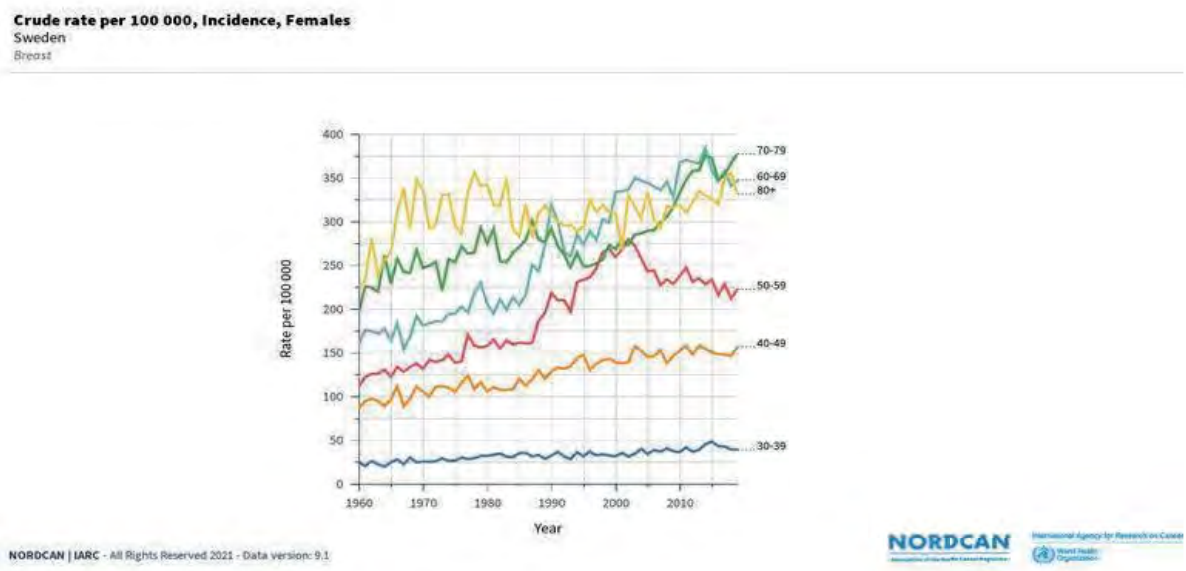


4.2.1 Insjuknande i olika åldersgrupper över tid

Studerar man insjuknande över tid [illegible] åldersgrupper ser man att incidensen ökat mest i åldrarna 50–59 år och [illegible] 3. En måttlig ökning ses sedan också i alla övriga åldersgrupper. Tidigare v[illegible] bland de äldsta kvinnorna, medan det nu är gruppen 60–69 år som h[illegible]idensen [10].

REMISS

Figur 3. Insjuknande i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN [10].

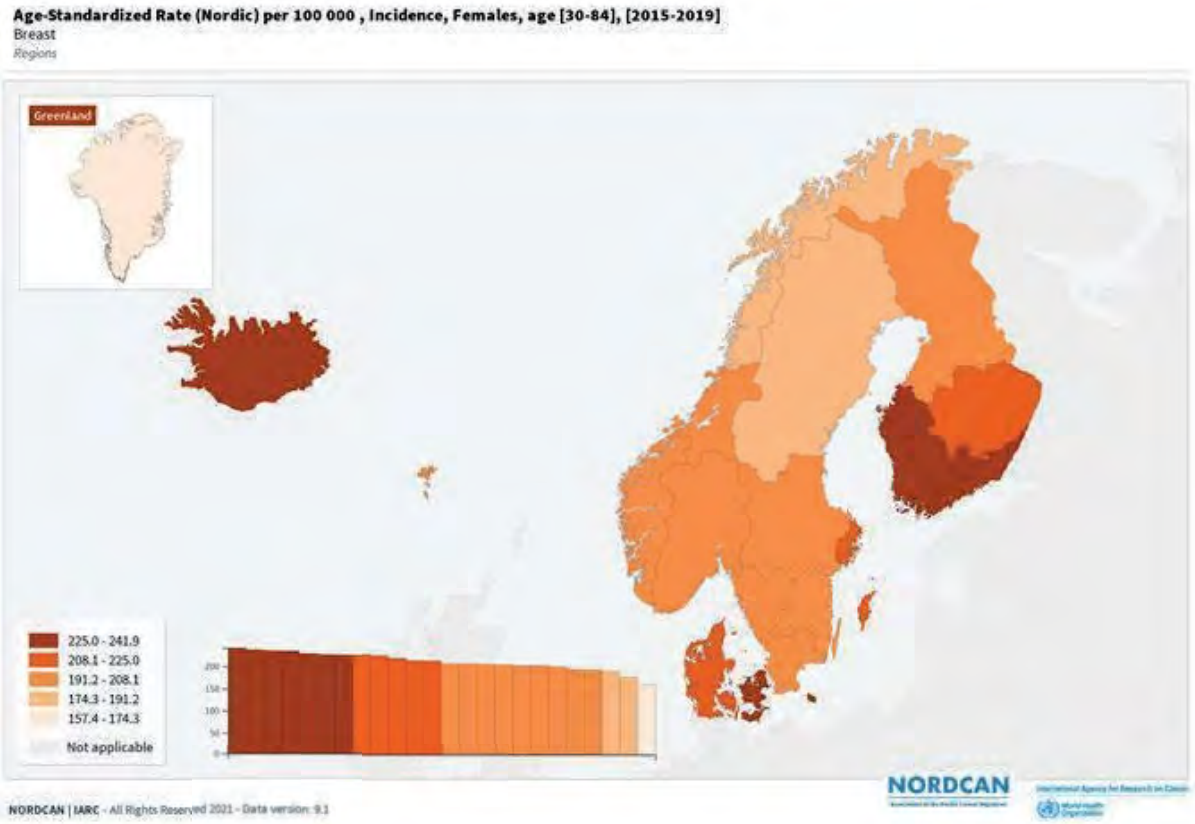


REMISSVERSION

4.2.2 Geografiska skillnader i insjuknande

Inom Sverige och Norden finns betydande geografiska skillnader i insjuknande, se figur 4. Sedan många år finns en nord-sydlig gradient med högst incidens i söder. Storstadsområdena har i förhållande till övriga delar av landet också en hög incidens [10].

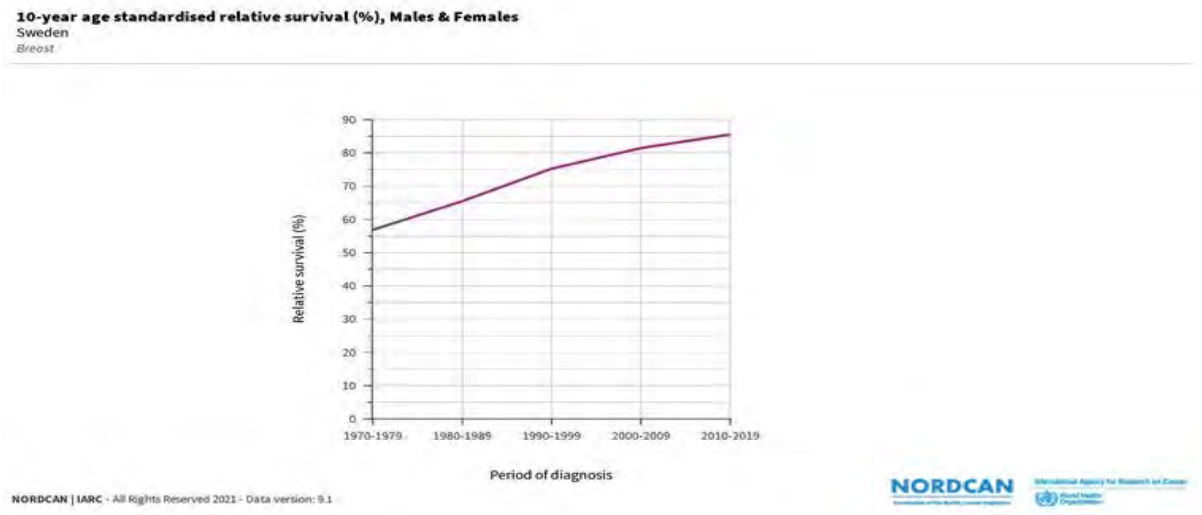
Figur 4. Skillnader i insjuknande i Norden. Källa: NORDCAN [10].



4.3 Överlevnad

Re[illegible] kan tolkas som den andel patienter som skulle ha levt i 10 år efter di[illegible]andra dödsorsaker. Sedan början av 1960-talet har 10-årsöverlevnaden gå[illegible]% till drygt 80 %, se figur 5. På motsvarande sätt har 5-årsöverlevnaden ökat fr[illegible]l cirka 90 % [10]. Överlevnaden är mycket starkt beroende av stadium vid di[illegible]överlevnaden för en kvinna med en stadium 0–1-tumör är nära 100 %, för stadium 2 cirka 80 %, för stadium 3 ungefär 60 % och för stadium 4 endast 20 % [7].

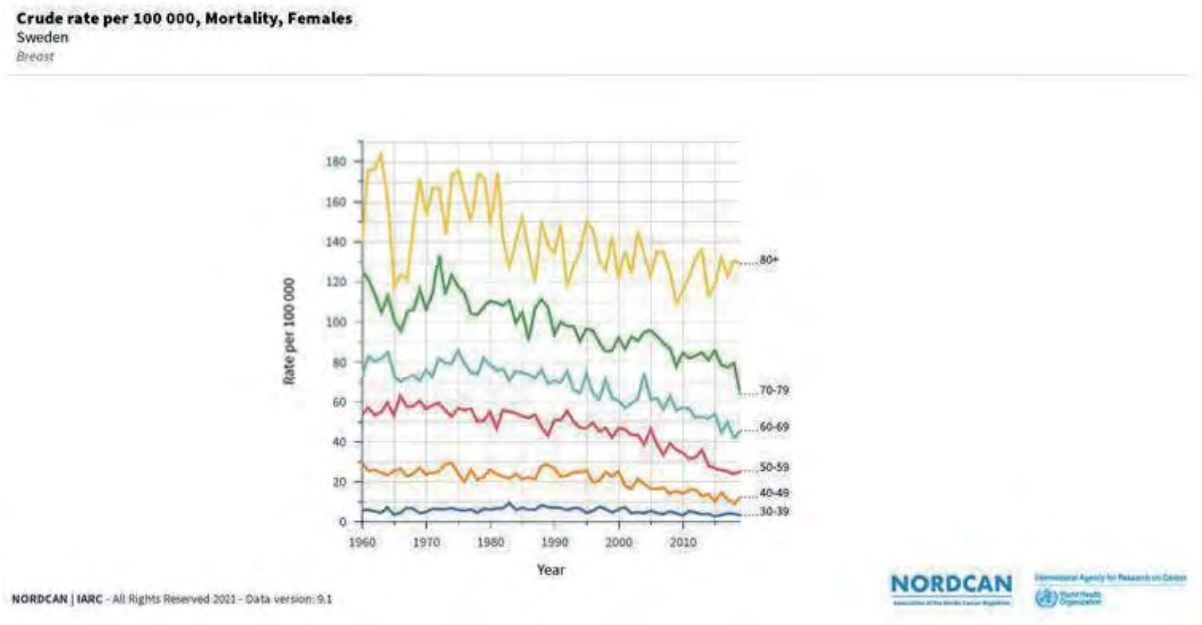
Figur 5. Relativ 10-årsöverlevnad över tid. Källa: NORDCAN [10].



4.4 Dödlighet

Dödligheten i bröstcancer/100 000 personer [redacted] decennier, se figur 2 och figur 6 [10].

Figur 6. Dödlighet/100 000 personer i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN [10].

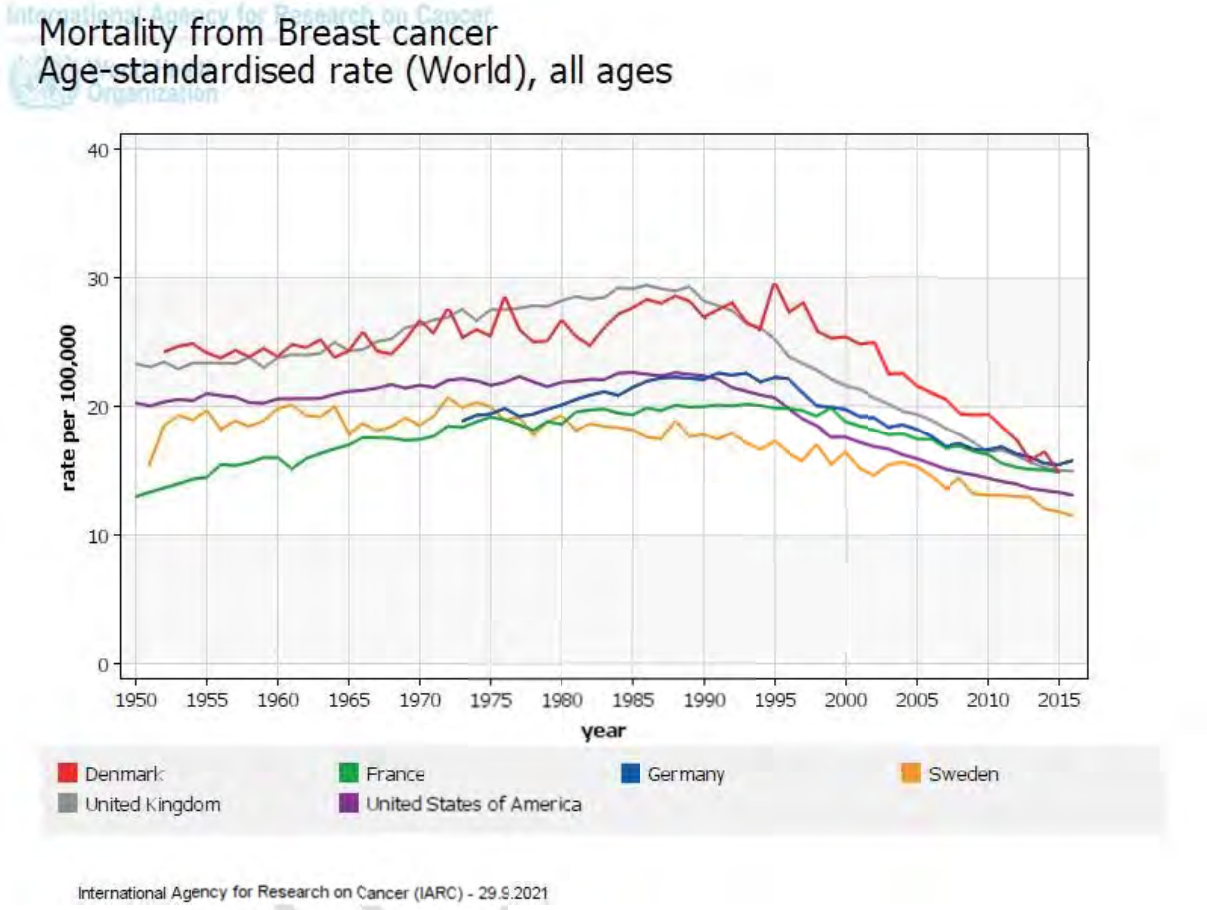


4.4.1 Internationella skillnader i dödlighet

Bröstcancerdödligheten varierar betydligt mellan olika länder där Sverige har en relativt låg dödlighet sedan flera decennier, se figur 7. Figuren visar dödlighet i åldrarna 35–69 år, men

mönstret är likartat då alla åldrar inkluderas.

Figur 7. Dödlighet/100 000 personer 35–69 år i olika länder. Åldersstandardiserat efter ”The World Standard Population”. Källa: WHO [12].

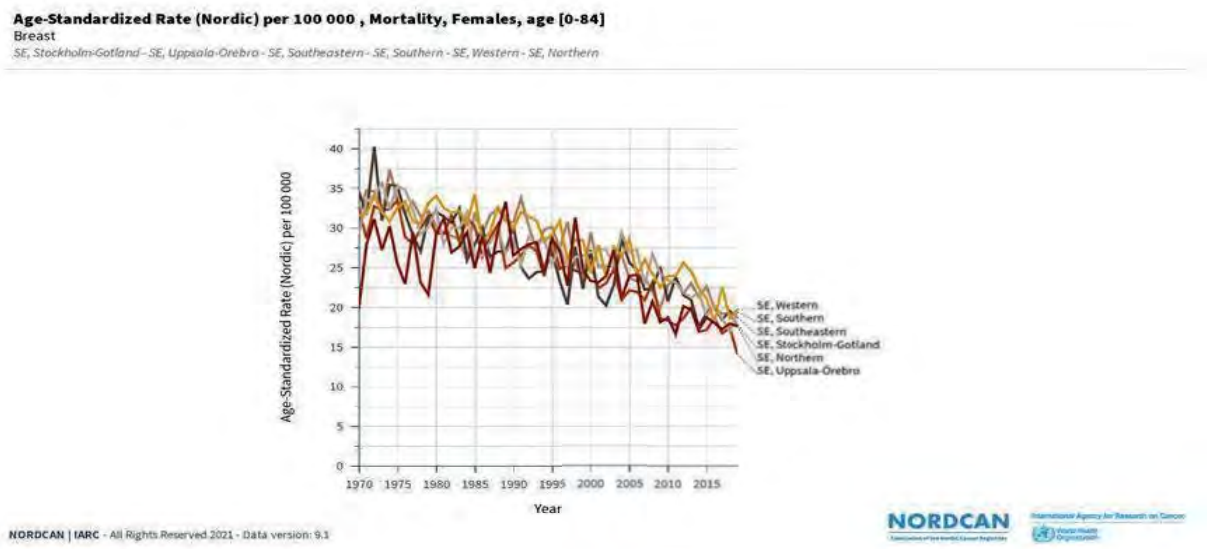


REMISS

4.4.2 Nationella skillnader i dödlighet

I Sverige kan man inte se några betydande skillnader i dödlighet mellan olika områden. Figur 8 visar dödlighet i alla åldrar, men mönstret är likartat då analysen begränsas till åldrarna 35–69 år.

Figur 8. Dödlighet/100 000 personer i olika sjukvårdsregioner över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN [10].



4.5 Kan vi lita på statistiken?

4.5.1 Insjuknande

Sverige har sed[illegible]nde cancerregister. Diagnostiserade fall ska anmälas av både behandlande läk[illegible]a gör registreringen mycket komplett och i en studie av alla vårdade p[illegible]er fanns 98,6 % med i cancerregistret [13]. Viktigt är också att undersök[illegible]nder 2015 var 100 % av alla bröstcancerfall verifierade med cytologi [illegible]r på hög validitet [11].

Et[illegible]idigare cancerstatistik inte framgår om det är en förstagångscancer eller ett[illegible]ny tumör. Vidare är det endast under senare år som antal individer, och in[illegible]gnoser, rapporterats. Återfall ska inte rapporteras enligt Cancerregistrets in[illegible]men definitionen av återfall, respektive en ny primärtumör, varierar. Detta försvårar tolkning av skillnader över tid och mellan olika områden.

En viktig fråga är om den betydande incidensökningen under de senaste decennierna är en ”verklig” ökning av sjukligheten eller om det bara återspeglar screening och förbättrad diagnostik. Incidensökningen är mest betydande i åldersgrupper som omfattas av screening (figur 3). Detta är dock förväntat eftersom screening ska leda till just tidigare upptäckt av tumörer. Dessa skulle annars ha hittats senare då incidensen är ”naturligt” högre. En viktigare fråga är om screeningen hittar kliniskt oviktiga tumörer, så kallad överdiagnostik. I en nyligen gjord metaanalys uppskattades överdiagnostiken under en inbjuden kvinnas hela livstid till 11 % och

överdiagnostiken under den tid kvinnan ingår i screeningprogrammet till 19 % [14]. Det som talar för en ”verklig” ökning av insjuknandet är att ökningen började redan innan screeningen infördes samt att man har sett en ökning i länder där man infört screening relativt sent. Sammantaget pekar detta på att ökningen under de senaste decennierna är ”verklig” men att en del även beror på screening.

4.5.2 Överlevnad

Överlevnad mätt som andelen av alla med sjukdomen som dör (case-fatality rate eller en kvot av dödligheten och incidensen) har förbättrats påtagligt under senare decennier[illegible] svårvärderat mått då en ökad diagnostik av små tumörer som troligen inte sl[illegible] (överdiagnostik) ökar nämnaren (antal sjuka), och med oförändrad täljare (a[illegible] skenbart förbättrad överlevnad. På samma sätt kan en förbättrad 10-år[illegible] av att tumörerna hittas tidigt och att tiden till eventuell död automatisk[illegible] time bias). Information om stadium vid diagnos är därför viktig då [illegible] problem är att cancerregistret tidigare inte samlade in denna info[illegible] ett antal år och framtida jämförelser kommer därför att unde[illegible]

4.5.3 Dödlighet

I Sverige registreras underliggande och bidrag[illegible] studie rapporterade man att underliggande dödsorsak var korrekt hos 90 % [illegible] malignitet, och detta får anses vara bra [15]. Man har tidigare b[illegible] på grund av en minskande obduktionsfrekvens men det har samt[illegible] a kan ha kompenserats av förbättrad bilddiagnostik.

Antalet döda i bröstcancer ska sätt[illegible] talet kvinnor och åldersfördelningen i populationen, och detta görs [illegible] att redovisa ålderstandardiserad dödlighet (till exempel per 100 000 kvinnor[illegible] t tilltalande mått för att följa sjukdomsutvecklingen då det är oberoende av d[illegible] r ett ”lead time bias”. I teorin kan dödligheten från en sjukdom öka av[illegible] g eller sämre överlevnad (till exempel på grund av ogynnsamma in[illegible] ptäckt i vissa grupper). Samtidigt skulle dödligheten kunna minska a[illegible] å grund av tidig upptäckt (till exempel genom screening) eller förb[illegible]

Den min[illegible] etts för bröstcancer kan troligen förklaras både av screening och av förbät[illegible] [6-18]. Utifrån dödlighetstrender är det dock svårt att bestämma hu[illegible] bel screeningen haft; för detta fordras individbaserade analyser [19]. Det so[illegible] tolkningen av trenden för bröstcancerdödlighet är att en verklig in[illegible] mtidigt motverkar effekten av förbättrad överlevnad. Tolkningen av regionala sk[illegible] het försvåras ytterligare av att områdena är relativt små, trots att hela regioner analyseras, vilket gör att dödligheten kan svänga betydligt från år till år.

4.6 Definition

Tidigare ansågs bröstcancer uppkomma i bröstkörtelns gångar (duktal cancer), medan en mindre del ansågs utgå från körtellobuli (lobulär cancer). Man har dock till stor del övergivit denna modell och nu anses de flesta cancrar i bröstet i stället utgå från så kallade ”terminal duct lobular units” (TDLU) [20]. Tumörer som utgår från annan vävnad, till exempel sarkom, definieras inte som bröstcancer. Bröstcancer finns i två former: invasiv och cancer in situ (CIS) där CIS

PREVIEW VERSION

respekterar basalmembranen i cellskiktet och anses inte ha förmåga att kunna invadera omgivande vävnad. CIS kan sedan vara duktal (DCIS) eller lobulär (LCIS) [21]. Cancerregistret registrerar både invasiv cancer och CIS, och sedan ett par år rapporteras de separat [11]. Vad gäller CIS vacklar språkbruket och en del behandlare föredrar att kalla CIS för ett förstadium till bröstcancer.

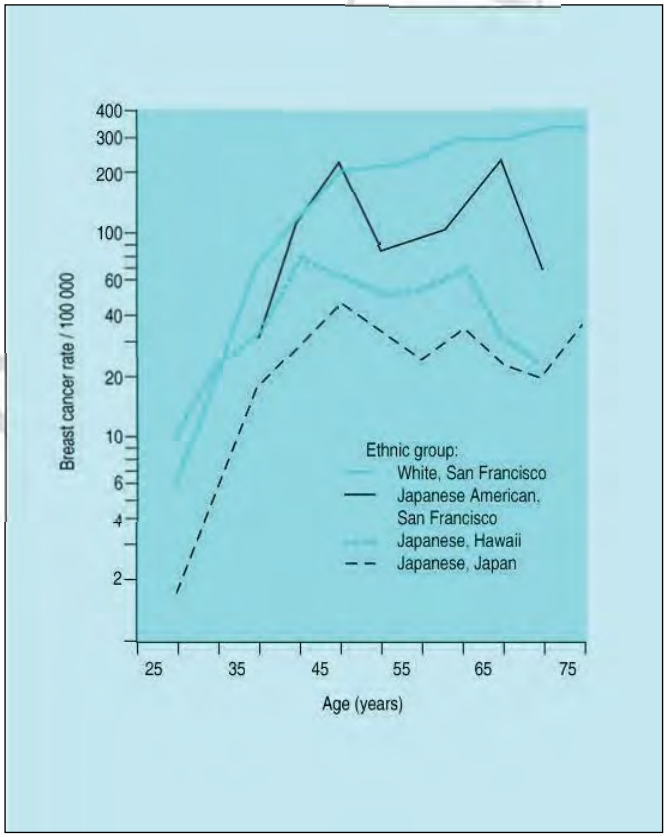
4.7 Naturalförlopp – patogenes

Bröstcancer är en multifaktoriell sjukdom där arv- och miljöfaktorer såsom hormonnivåer och livsstil samverkar. En DNA-förändring kan uppkomma efter mutagen expo[illegible]bel efter joniserande strålning), vara nedärvd eller spontan. Karcinogenesen påv[illegible] balansen mellan onkogener (uppreglerade vid cancer) och tumörsuppressorg[illegible]le vid cancer). Bröstcancerprogressionen och tillväxten stimuleras sedan [illegible] steroidhormoner) och olika tillväxtfaktorer [21].

Kvinnliga könshormon har en tydligt stimulerande effekt på brö[illegible]t är effekten då både östrogen- och progesteronnivåerna är höga [22]. De[illegible]cykeln eller vid hormonersättningsbehandling med kombinationsprepara[illegible]

Mycket pekar på att livsstil och miljöfaktorer har sto[illegible]ecklingen. Man har sett hur japanska kvinnor som emigrerar till USA dra[illegible]uklighet och deras döttrar får en incidens liknande den hos amerikanska[illegible]Detta talar för att miljöfaktorer har en avgörande roll för utveck[illegible]

Figur 9. Insjuknande i bröstcancer bland kvinnor i Japan, japanska kvinnor på Hawaii och i USA samt amerikanska kvinnor i USA. Copyright 2000, British Medical Journal. Printed with permission [9].



Förloppet efter en bröstcancerdiagnos varierar kraftigt och utgången är starkt kopplad till flera olika faktorer. Prognostiska faktorer förutsäger risken för återfall och förtida död. De starkaste prognostiska faktorerna är olika egenskaper relaterade till tumören, till exempel stadium vid diagnos. Dessa beskrivs utförligt nedan i kapitel 9 Kategorisering av tumören. Till detta kommer så kallade prediktiva faktorer som avgör hur effektiv en specifik behandling kan förväntas vara. Ett exempel är hormonreceptorstatus där enbart receptorpositiva tumörer svarar på antiöstrogen behandling. Prediktiva faktorer presenteras också närmare i kapitel 9.

Etablerade prognostiska och prediktiva faktorer är till största delen tumörrelaterade men man har alltmer försökt undersöka hur individrelaterade faktorer såsom reproduktiv [illegible] til påverkar överlevnaden. Här är inte resultaten entydiga även om till exempel [illegible] aktivitet, övervikt och viss typ av kost har föreslagits kunna påverka överlev[illegible]

4.8 Orsaker

Strålning är den enda etablerade riskfaktorn som anses ge upph[illegible] bröstvävnad. Joniserande strålning ökar tydligt risken, men denna observa[illegible] anska kvinnor som exponerades kraftigt vid atombomsexplosionerna [9, 25[illegible] g vid Hodgkins lymfom har i flera studier visats öka risken och detta gäller o[illegible] handling av barncancerpatienter där strålfältet inkluderat bröstkö[illegible] ografi har också föreslagits öka risken för bröstcancer men det[illegible] då de flesta studier baseras på extrapoleringar från betydligt högr[illegible] [27]. Modern mammografiteknik anses ge relativt lå[illegible] utveckla bröstcancer kan betraktas som låg.

4.8.1 Riskfaktorer

Riskfaktorer kan vara markör[illegible] till exempel ursprungsland eller utbildningsnivå) men de påverkar inte canc[illegible] själva. Trots detta är det meningsfullt att studera sådana markörer då de k[illegible] ännu inte identifierade biologiska mekanismer. Dessutom kan d[illegible] per där ökad övervakning kan vara av nytta. Riskfaktorer kan också vara [illegible] mpel ålder eller ålder vid menarche). Detta är faktorer där man antar en di[illegible] erutvecklingen men de kan inte (rimligen) ändras. Slutligen finns mo[illegible] l exempel hormonersättning och livsstil), vilka är viktiga för att förstå bi[illegible] för att ge underlag till hälsorekommendationer.

4.8.2 Sociodemografiska faktorer

D[illegible] aktorn för bröstcancer är uppenbar – kvinnligt kön. En nästan lika uppenbar ris[illegible] ålder. Vad gäller ålder såg man fram till 1980-talet en ”klassisk” bild med en sv[illegible] till tiden för menopaus då det fanns en platå i insjuknandet perimenopausalt. Efter denna platå ökade sedan incidensen upp i de allra högsta åldrarna. Nu är mönstret delvis annorlunda med en puckel i incidensen för åldrarna 50–70 år, vilket troligen betingas av att det är just i dessa åldrar screening bedrivs. I dag har kvinnor i åldern 60–69 år den högsta incidensen [11].

En stark riskfaktor är ursprungsland där Europa och USA har den högsta incidensen följt av Asien och sist Afrika [9]. Som diskuterats ovan påverkas risken snabbt vid migration och denna riskfaktor torde vara en markör för livsstil eller reproduktivt mönster.

REMISSVERSION

En annan riskfaktor är hög socioekonomisk status och/eller lång utbildning [9]. Man har uppfattat att detta skulle kunna vara en markör för andra riskfaktorer, till exempel sent barnafödande eller användning av hormonersättning (se nedan), men även efter justering för dessa kvarstår effekten. En ytterligare förklaring kan vara att högutbildade kvinnor deltar i screening i större utsträckning.

4.8.3 Genetiska faktorer

Risken för bröstcancer ökar då det finns andra i släkten med sjukdomen och detta beskrivs utförligt i kapitel 10 Ärftlig bröstcancer. De identifierade bröstcancergenern*BRCA2* står för 2–5 % av alla sjukdomsfall [28]. Dessa gener är högpenetrarnalys rapporterade att den kumulativa risken vid 70 års ålder för en *BRCA1*-muta% KI 47–66 %) och för en *BRCA2*-mutation 49 % (40–57 %) [29].

Två ytterligare grupper av genetiska faktorer har identifierats. En grupovanliga genetiska riskfaktorer med intermediär penetrans, till ex*ALB2* och *ATM*, och den andra gruppen består av så kallade single nucleos (SNPs) som är relativt vanliga faktorer men med låg penetrans [30].

4.8.4 Reproduktiva faktorer

Tidig menarche ökar risken för bröstcancer orisken vid en sen menopaus [9, 25]. En sen första graviditet ökar också rinte fött barn eller fött få barn har en ökad risk, och för varje b7 % enligt en stor metaanalys [32]. Amning har länge ansancer och samma analys visade att risken minskar med 4 % för varje extr

4.8.5 Exogena och endogena hormoner

Höga endogena nivåer a för bröstcancer [33]. Detta återspeglas också i den tydliga riskökni g av hormonersättning (HRT) i klimakteriet [34]. Under 1990-talet anväimenopausala kvinnor något hormonpreparat och man har i Sverige beav alla bröstcancrar i åldern 50–64 år då betingades av HRT [35]. Framförallonspreparaten, med både östrogen och gestagener, som ökar risken. Mobserverat att kvinnor som tar HRT ofta får relativt godartade tumörer ar lett till att man nu rekommenderar behandling under en beSvårt att utifrån tidigare studier bedöma vad som är en säker behandlingsperiod, men en av de få stora randomiserade studier som gjorts, The Women's Hs efter en medeluppföljning på 5,6 år då risken i gruppen som fick kondling var tydligt förhöjd. Samma studie visade ingen förhöjd risk efter 4 års anman såg också att överrisken försvinner relativt snart efter avslutad behandling [36].

En stor studie med HRT till postmenopausala individer publicerades i slutet av augusti 2019. Studien hade en prospektiv design och individuella patientdata från 108 647 postmenopausala kvinnor som utvecklade bröstcancer under uppföljningen, analyserades med meta-analysdesign.

Medelvärdet för insjuknandeålder var 65 år. Den 20-åriga risken att utveckla bröstcancer utan hormonersättningsmedel var 6,3 %. För kombinationsbehandlingen var 8,3 % efter 5 års användning och 10,3 % efter 10 års användning. För östrogen enbart var risken tydligt lägre. Risken att utveckla bröstcancer kvarstod många år efter att man avslutat behandlingen, förutom

REMISSVERSION

för dem som använt dessa under 1 års tid. Riskökningen var tydligast för HR-positiva cancrar, men man såg också en riskökning hos patienter med ER-negativa cancrar [37].

Man beräknade också att ungefär 1 miljon kvinnor har utvecklat bröstcancer sedan 1990 beroende på användandet av HRT. Till skillnad från långtidsuppföljningen av WHI-studien såg man en ökad mortalitet även hos dem som använde östrogen enbart. Den relativa risken var 1,35 (95 % CI, 1,24-1,47) för dem som använt östrogen 5 år eller mer. För kombinationsbehandlingen var den relativa risken 1,64 (95 % CI, 1,52-1,76) avseende bröstcancermortalitet [38].

P-piller introducerades på 1960-talet och de första preparaten innehöll höga doser av både östrogen och gestagener. I en stor metaanalys från mitten av 1990-talet visad[illegible]ökad risk för bröstcancer i samband med p-pillerintag. Denna risk försvann 10 år[illegible] behandling [39]. Nyare preparat som innehåller lägre doser och andra typer a[illegible] gestagener är mindre studerat och olika studier har gett olika resultat [40][illegible] gestagenbehandling i form av perorala preparat, stavar eller spiral är be[illegible]t, men enstaka studier med data som rör kvinnor över 40 år har vi[illegible]and med behandlingen [41, 42].

4.8.6 Livsstil – kroppskonstitution

Övervikt ökar klart risken för postmenopausal bröst[illegible]kalt ses i stället en något minskad risk för premenopausal bröstcancer. [illegible]daremot kopplats till en ökad risk för premenopausal bröstcancer. Rel[illegible]också i många studier setts ha en ökad risk. Alkohol ökar klart ris[illegible]gen skyddar mot bröstcancer [28].

4.8.7 Mammografisk bröstdensitet

Hög mammografisk täthet gö[illegible]vitt ut på en mammografibild. Den mammografiskt täta, vita, delen består av[illegible]dväv. Mammografisk täthet kan mätas som den absoluta delen av bröste[illegible]anges i cm^2 eller cm^3. Alternativt anges tätheten som vilken procent a[illegible]der en kvinnas liv ska normalt körtel- och bindväv fettomvandlas, [illegible]reras under den perimenopausala perioden av en kvinnas liv.

Den mar[illegible]beaktas av två anledningar. Dels minskar mammog[illegible]stet är tätt, med andra ord, det är svårare för radiologen att id[illegible]. Dels har ett stort antal studier visat att mammografisk täthet är en stark ris[illegible]r [44]. Kvinnor med mycket täta bröst har, i jämförelse med kvinnor m[illegible]4–5 gånger högre risk att i framtiden drabbas av bröstcancer [45]. M[illegible]het håller för närvarande på att studeras i modeller för risken att utveckla br[illegible]

4.8.8 Tidigare sjukdomar i brösten

Både tidigare invasiv bröstcancer och duktal CIS ökar tydligt risken för senare bröstcancer. Detta gäller också för lobulär CIS (LCIS), och i en sammanställning uppskattades den efterföljande relativa risken till cirka 17 [25]. LCIS kan dock närmast ses som en markör för ökad risk eftersom en efterföljande bröstcancer kan uppkomma på en helt annan lokal i brösten och en eventuell invasiv cancer är ofta duktal och inte lobulär. Hyperplasi i epitelcellerna ökar också risken, speciellt vid atypisk duktal hyperplasi (ADH) där sammanställningen ovan uppskattade den

REMISSVERSION

relativa risken till drygt 5. Även vissa benigna tillstånd, till exempel skleroserande adenos, ger en viss riskökning men denna är tämligen måttlig [9].

4.8.9 Möjliga riskfaktorer för bröstcancer

Kostens betydelse har diskuterats i många decennier. De kanske mest övertygande utvärderingarna av tillgänglig evidens görs av The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) [28], vilka med jämna mellanrum sammanställer alla tillgängliga data. Tidiga studier fann på gruppnivå ett tydligt samband mellan ett högt fettintag i ett land och dödligheten i bröstcancer. Dessa resultat har inte kunnat repro och WCRF/AICR anger i sin senaste uppdatering 2017 att evidensen för fett so r ”limited – no conclusion” [28]. Ett antal kostfaktorer anges som möjliga vac nde effekt (”limited – suggestive” som är en svagare grad efter ”convincing” och ”probable” tta gäller karotenoider, kalcium och grönsaker som inte innehåller stärkels ation till östrogenreceptornegativ cancer). Andra faktorer som har stu at kolhydrater, soja, kött, fisk, frukt, fiber, fytoöstrogener, olika vit ormer av fett. Sammantaget är evidensen för ett samband mellan dessa kos cer svag: ”limited – no conclusion” (ibid.).

Det finns flera alternativa mått relaterade till kroppsl storlek är en möjlig riskfaktor där enstaka studier har påvisat en ökad ris ausala kvinnor som har relativt stora bröst, men många analyser har i nd [46]. Ett betydande metodologiskt problem i dessa studier är doc atta bröststorlek och att bröststorleken samvarierar med andra exempel BMI (body mass index). En intressant faktor är diabetes där man i tt en ökad risk för bröstcancer med en relativ risk på 1,14 [47] respektive 1 ruxen ålder samt bukfetma anges av WCRF/AICR vara en ”trolig” riskfaktor f enopausal, men inte premenopausal, bröstcancer. Hög födelsevikt vara en trolig riskfaktor för premenopausal bröstcancer medan inget sam menopausal bröstcancer [28].

Även den intra ar studerats och enstaka studier har visat att detta skulle kunna påverka]. Antalet studier inom detta område är dock fortfarande begränsat.

Det har f kulle kunna öka risken för bröstcancer. En nyligen genomförd metaanal ligare 5-årsperiod med återkommande nattarbete ökade bröstcan , KI 1,01–1,05) [50]. Risken var mindre då analysen begränsades til hortstudierna 1,02 (95 % KI 1,00–1,04).

Vi kyddande faktor och en relaterad faktor är paratyreoideasjukdomar, men an ag, nivåer i blodet och registerstudier har inte varit entydiga [51]. På samma sä tort antal fallserier och fall-kontrollstudier undersökt om det finns ett samband mellan tyreoideasjukdom och tyreoideahormon och bröstcancer men resultaten har inte varit entydiga [52]. Här saknas dock till stor del prospektiva analyser med data på hormonnivåer, andra exponeringar och behandling.

4.8.10 Mindre troliga och omtvistade riskfaktorer

Rökning är en omtvistad möjlig orsak till bröstcancer. International Agency for Cancer Research (IARC) slog 2004 fast att rökning inte var en trolig orsak till bröstcancer. Detta var också slutsatsen som The US Surgeon General drog samma år [53]. En kanadensisk expertpanel

konstaterade dock 2009 att evidensen är förenlig med att det finns ett kausalsamband mellan rökning och bröstcancer [54]. Sedan dess har flera studier publicerats och i IARC:s senaste expertutlåtande konstaterar man att rökning kan vara en orsak till bröstcancer [53]. Sammantaget skiftar slutsatserna mellan olika (mycket kompetenta) grupper. Om något torde risken förenad med rökning vara tämligen liten.

Abort och missfall diskuterades tidigare mycket som potentiella riskfaktorer och ibland även som faktorer med en möjlig skyddande effekt. Sammantaget finns inget starkt stöd för någon påverkan på bröstcancerrisken [55]. Elektromagnetiska fält har diskuterats som en möjlig riskfaktor sedan 1970-talet. En nyligen gjord metaanalys fann en liten risk (R
1,02–1,13) men detta har inte rapporterats av tidigare metaanalyser [56]. Bet
kvarstår också vad gäller missklassificering av exponering, selektion och con
studier.

Det finns en allmänt spridd uppfattning att stress skulle kunna leda till
em i studier som undersöker detta är att definitionen av stress variera
n för ett så kallat recall-bias i fall-kontrollstudier, det vill säga att de sc
”minrs” annorlunda än de som är friska. Tidigare metaanalyser har kommit fram
n de innehöll många fall-kontrollstudier och definitionerna av stress varier
jts et al. [59] fann i sin översikt dessutom tecken till ett så kallat publikat
bara studier med ”positiva” fynd hade publicerats. En nyligen publicerad stor prospektiv studie av mer än 100 000 kvinnor, som mätte stress på flera olika sätt, k
digt samband mellan stress och bröstcancer [60].

REMISSVERSION

KAPITEL 5

Primär prevention

Sammanfattning

- Kemoprevention med SERM (tamoxifen eller ralofixen) i 5 år minska[illegible] bröstcancer utan att påverka risken för bröstcancerdöd (++++). Beha[illegible]sken för tromboemboliska händelser och endometrialcancer medan den mi[illegible] frakturer (++++).
- Kemoprevention med aromastashämmare (anastrozol eller exem[illegible] [illegible]isken för bröstcancer utan att påverka risken för bröstcancerdöd[illegible] kopplad till ökad risk för benförlust och utveckling av oste[illegible]

Rekommendationer

- Regelbunden fysisk aktivitet bör rekom[illegible] minskar risken att utveckla bröstcancer (B).
- Postmenopausala kvinnor bör r[illegible]normalvikt (A).
- För kvinnor ≥ 35 år med högrisk att insjukna i bröstcancer (tidigare diagnos av atypisk hyperplasi eller LCIS; ärftlighets[illegible]er med en relativ risk som bedöms 4 ggr högre enligt CanRisk än [illegible]n för kvinnor < 45 år eller 2 ggr högre enligt CanRisk för kvinnor ≥ 45 år) kan man diskutera primär prevention med Tamoxifen (20 mg per dag i 5 år; pre- eller[illegible]a kvinnor) eller raloxifen (60 mg per dag i 5 år; endast postmenop[illegible]romatashämmare (anastrozol 1 mg per dag i 5 år; exemesta[illegible]dast postmenopausala kvinnor)(B). Patienten bör informera[illegible]ch risker med primär prevention innan beslutet tas (B).
- Kemopre[illegible]ras inte för kvinnor med BRCA1 eller 2 mutation eller kvi[illegible]strålbehandling mot torax på grund av avsaknad av evidens (D; v.g[illegible]
- För[illegible]tt insjukna i bröstcancer kan man diskutera primär prevention [illegible]bogenreceptormodulatorer (SERM). Dock måste man beakta risken för [illegible]jukdom och frakturer (A). Vid ökad risk för tromboembolisk sjukdom är [illegible]tt bättre alternativ. Dock måste man beakta risken för reducerad [illegible]alt (B).
- Om HRT sätts in för övergångsbesvär ska behandlingen tidsbegränsas beroende på den tydligt ökade bröstcancerrisken med kombinationen östrogen-gestagen men i lägre nivå också med östrogen enbart, viktigt med kortvarig behandling (v.g. se kapitel 4) (A).

Med primärprevention avses möjligheten att förebygga en sjukdom innan den uppstår. Många kända riskfaktorer kan inte påverkas i preventivt syfte (till exempel ålder, ålder vid menarche, etnicitet och socioekonomiska faktorer). Det är inte heller realistiskt att påverka reproduktiva faktorer såsom antal barn och ålder vid första barnets födelse i preventivt syfte. Mellan 2005 och

REMISSVERSION

2015 ökade antalet insjuknade i bröstcancer globalt från cirka 1,6 miljoner till 2,4 miljoner [61]. Förutom förändringar i folkmängd och åldersstruktur är förändringar i levnadsmönster, paritetsmönster och socioekonomisk status sannolikt det viktigaste för denna ökning.

Amning ger något minskad risk för bröstcancer, och amning rekommenderas även av andra skäl. Fysisk aktivitet och viktkontroll minskar också risken och detta rekommenderas redan för att förebygga diabetes, cancer generellt och kardiovaskulär sjukdom. Det finns i nuläget inget stöd för generella kostrekommendationer avsedda att minska risken för bröstcancer. Alkohol är dock ett undantag där ett minskat intag skulle kunna vara en fördel ur bröstcancersynpunkt [62].

I en metaanalys med fler än 80 000 kvinnor med normal till ökad risk för att [illegible]ncer har man sett en tydlig statistiskt signifikant riskminskning på 38 % (kumulat[illegible] i kontrollgruppen och 4,2 % i behandlingsgruppen efter 10 år) när selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM) använts i preventivt syfte. Man [illegible]idigt en statistiskt signifikant ökad risk på 73 % (375 respektive 215 individe[illegible] tromboembolisk sjukdom, en 56 % ökad risk för endometriecan[illegible] 34 % minskad risk för kotfrakturer (494 vs 798 individer) [63].

Aromatashämmaren anastrozol har också använts i en preve[illegible]kvinnor 40–70 år (IBIS II), en placebokontrollerad studie med 3 864 randomis[illegible]Efter 5 års medianuppföljning hade 40 individer (2 %) i anastro[illegible]bröstcancer (invasiv cancer och cancer in situ), i placeboarmen 85 individ[illegible]95 % KI 0,32–0,68, p < 0,0001) [64]. I en uppdaterad analys av IB[illegible]anuppföljningstid på 131 månader kunde man se fortsatt minskat risk f[illegible]ndra 5-årsperiod utan ökad risk för nya långvariga biverkningar. D[illegible]e se någon skillnad avseende risk för bröstcancerdöd [65]. 1 410 individer a[illegible]cepterade deltagande i ”bensubstudien”; anastrozol med eller utan risedronat, och bisfosfonattillägget resulterade i reducerad benmineralförlust jämfö[illegible]astrozol efter 3 års medianuppföljning [66]. I en av IBIS II-kohorterna ran[illegible]0 med en cancer in situ-diagnos mellan anastrozol och tamoxifen; efter 7 års me[illegible]hade man noterat 144 bröstcancerhändelser, 67 i anastrozolarmen och 77 [illegible] (HR 0,89, 95 % KI 0,64–1,23), alltså ingen kliniskt och stat[illegible]

Även exemestan[illegible]omiserad placebo-kontrollerad studie (MAP3) som kemopreventio[illegible]ökad risk för bröstcancer på grund av ärftlighet eller tidigiare diagnos a[illegible] in situ och man såg en statistiskt signifikant minskning i årlig incidens [illegible]än 0,55 % (placebo) till 0,19 % (exemestan) med HR 0,35 (95 % KI: 0,18 [illegible] för biverkningar efter medianuppföljning på tre år [68].

I e[illegible]alys från US Preventive Services Task Force som inkluderade alla 10 ra[illegible]dier i ämnet, kunde man se att tamoxifen (versus placebo; 4 studier, 28241 kv[illegible]e risken för bröstcancerdiagnos med poolad RR 0,69 (95 % KI: 0,59-0,84), ral[illegible]placebo; 2 studier, 17806 kvinnor) med poolad RR 0,44 (95 % KI: 0,24-0,80), aromatashämmare (versus placebo); 2 studier, 8424 kvinnor) med poolad RR 0,45 (95 % KI: 0,26-0,70). Däremot kunde man inte bevisa någon skillnad avseende bröstcancer- eller total mortalitet i någon av jämförelser. Tamoxifen och raloxifen ledde till ökad risk för tromboemboliska händelser (större risk för tamoxifen än raloxifen), endometrialcancer och katarakt men minskad risk för frakturer [69]

Trots vinsten med kemoprevention avseende bröstcancerrisk, är implementeringen av denna strategi svår med tanke på avsaknad av överlevnadsvinst, risk för biverkningar och svårigheter kring definiering av högriskgrupper som är aktuella för kemoprevention. Vårdprogrammets

REMISSVERSION

rekommendationer baseras på två nyligen publicerade riktlinjer från ASCO och US Preventive Services Task Force [70, 71].

En påverkbar riskfaktor är hormonersättning för övergångsbesvär (hormone replacement therapy, HRT). Om sådan behandling sätts in bör det vara under en begränsad period. Hos postmenopausala kvinnor har man konstaterat att en kombination av östrogen och medroxiprogesteron resulterade i en riskökning med 24 % för att utveckla invasiv bröstcancer [72]. I en studie från samma grupp såg man däremot ingen riskökning av ren östrogenersättning hos hysterektomerade postmenopausala kvinnor [73].

Man har i tre randomiserade undersökningar gett HRT till sjukdomsfria kvi[illegible]are bröstcancer.

Man såg i dessa tre studier

a. upp till 2,4 gånger ökad risk att få återfall
b. 40 % ökad risk att få återfall
c. 30 % ökad risk att få återfall [74-76].

Den sistnämnda studiens resultat var inte statistiskt signifika[illegible]notera att denna studie var den enda där man specificerat vilka preparat som [illegible]Dessutom var tillförseln av gestagen annorlunda och relativt sett fl[illegible]samtidigt pågående tamoxifenbehandling [76].

REMISSVERSION

KAPITEL 6

Screening

Rekommendationer

- I Sverige rekommenderar Socialstyrelsen populationsbaserad mammo r åldern 40–74 år (A).
- För personer med ärftligt ökad risk kan andra intervall eller metoder v kapitel 10 Ärftlig bröstcancer.

6.1 Mammografiscreening

Socialstyrelsen rekommenderar att alla kvinnor i åldern 40–7 ening för bröstcancer med mammografi https://www.socialstyrelsen.s tlinjer/nationella-screeningprogram/slutliga-rekommendationer/brost serade studier har mammografisk hälsokontroll visats minska dö e screenade åldersgrupperna. Minskningen av dödlighet är –25 % [77] i hela populationen, och ännu högre bland d gen (++++) [18, 78, 79]. Effekten av screening har dock ifråga en diskussion om att screeningen leder till överdiagnostik [77, 80, 81].

Tack vare effektivare tilläggsbehan tänka sig att minskningen av dödlighet relaterad till mammografiscreenin när de första screeningstudierna gjordes [17]. Detta motsägs dock av studie ar att minskningen av dödlighet ökar med tiden [18, 19, 79, 82-84], men sera eftersom patienterna samtidigt får mer och effektivare tillä ns det således inget som övertygande motsäger en minskad dödlig k hälsokontroll, varför rekommendationen från Socialstyrelsen s

Det vete te entydigt när det gäller vilket tidsintervall som är det optimala mellan u gna tolkningar av de studier som gjorts kombinerat med beprövac vallet 18–24 månader. Vissa regioner erbjuder tätare ur månad) till kvinnor i det yngre åldersintervallet. Detta eftersom yngre kv tare bröst där det kan vara svårare att upptäcka förändringar och de en mer snabbväxande cancerform.

U isstänkta fynd vid screeningmammografi ställer särskilda krav. Många av de förändringar som upptäcks är icke-palpabla och kräver punktion med ultraljudsvägledning eller stereotaxi.

6.2 Alternativa metoder

Det finns i nuläget inte någon evidens för alternativa metoder för screening eller för att kvinnor med s.k. täta bröst (mycket körtelvävnad) ska undersökas med någon ytterligare eller annan metod än mammografi, då mammografi kan ha begränsningar för just denna grupp [85]. Det

REMISSVERSION

pågår ett flertal större europeiska studier för så kallad individualiserad screening, där man baserat på kvinnans enskilda risk samt i vissa fall brösttäthet väljer till exempel en känsligare metod eller olika screeningintervall. Nedan följer en översikt av studier med olika modaliteter.

Två stora studier som analyserat självundersökning som screening har inte kunnat visa någon minskning av dödligheten [86-88].

Brösttomosyntes (3D mammografi) studeras i prospektiva screeningstudier och man har visat högre upptäcktsfrekvens av bröstcancer med brösttomosyntes jämfört med konventionell mammografi [89, 90]. Det krävs systematiska analyser av kostnadseffektivitet för screening med brösttomosyntes samt av effekter på intervallcancerfrekvenser (som surroga bröstcancerdödlighet) innan man kan ta ställning till om man kan rekomme brösttomosyntes som screeningmetod. Ett flertal stora, prospektiva studier Som tillägg till den diagnostiska arsenalen i den kliniska situationen ha metoden.

Ultraljud har framför allt begränsningar i specificitet och är jämf mer tidskrävande och användarberoende. En stor japansk randomise 000 kvinnor 40–49 år randomiserade till antingen mammografi och ultral mammografi visade 91 % sensitivitet och 88 % specificitet i interventionsgrupp 7 % respektive 91 % med mammografi samt signifikant färre intervallcanc ruppen [91]. Resultaten är dock inte helt överförbara till en europeisk kontext inga kontrollerade studier avseende tillägg av ultraljud som scree med medelhögrisk för bröstcancer [92].

Magnetisk resonanstomografi (MRT) något lägre specificitet, men är mycket tidskrävande och kräver injekt ftersom det är en dynamisk undersökning, och den är dyrare ä undersökning. En metaanalys från 2008 med screening av högriskkvinnor påvis med 39 % sensitivitet för MRT respektive mammografi, samt 86 % jäm ecificitet för MRT respektive mammografi [93]. Specificiteten ökar med enhet och möjlighet att jämföra med patientens tidigare MRT-u andsk studie från 2018 visade att när patientens tidigare undersökning n tillgänglig uppnåddes en specificitet på 97,1 % jämfört med 98,6 % för mografi [94]. MRT som screeningmetod används för selekterade grup vinnor med *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutation, enligt vårdprog av kvinnor med ärftlighet. Det pågår för närvarande två europeis Nederländerna [95] och BRAID i Storbritannien, där man under ntuellt kan förbättras genom MRT-screening för kvinnor med hö andra riskfaktorer för bröstcancer. Amerikanska studier har visat att de ca med MRT hos högriskkvinnor var mer aggressiva än de som upptäcktes m [96]. Preliminära resultat från DENSE trial presenterade på European Society of visar att antalet intervallcancrar minskade från 5 per 1 000 screenade till under 1 per 1 000 screenade för mammografi respektive MRT. För att minska resursåtgången har man i ett antal studier med sammanlagt över 7 500 kvinnor undersökt om ett förkortat MRT-protokoll skulle försämra screeningresultatet. Samtliga studier har visat ekvivalenta eller överlägsna resultat för det förkortade jämfört med det fullständiga protokollet.

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Symtom och kliniska fynd

Det vanligaste symtomet vid bröstcancer är en knöl i bröstet. Indikationen f[illegible]eller ultraljudsundersökning bör vara generös även om någon knöl inte kan känn[illegible]n bröstvårtan är ett annat vanligt symtom som föranleder att kvinnor söker kl[illegible] blodtillblandad vätska eller ensidig serös vätskning bör utredning ske. Ojäm[illegible] apelsinskalsliknande hud (”peau d´orange”) eller hudrodnad kan också vara symtom på bröstcancer. Andra symtom kan vara nytillkommen smärta eller andra[illegible] Smärta och ömhet är oftast associerat med ofarliga knölar, horm[illegible]r i brösten eller ömhet i bröstmuskulaturen.

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid välgrundad misstanke om bröstcancer en[illegible]vårdförloppet remitteras patienten till utredning, utifrån lokala rutiner. [illegible]n om inledande undersökningar och definition av välg[illegible]

https://www.cancercentrum.se/samv[illegible]/brost/vardforlopp-brostcancer/

REMISSVERSION

KAPITEL 8

Diagnostik

Sammanfattning

- Ungefär hälften av alla bröstcancrar i Sverige upptäcks i dag inom mammografihälsokontrollen (screening). Övriga upptäcks antingen av [illegible]ller då mammografi eller annan röntgen utförs utanför screeningprogram[illegible]
- Diagnostiken av bröstförändringar bygger på så kallad trippeldia[illegible] klinisk undersökning, bilddiagnostik samt cytologi eller vävnadsl[illegible]
- Om någon av de tre undersökningarna inger malignitetsmi[illegible] på en multidisciplinär konferens för fortsatt åtgärd (A).
- Trippeldiagnostiken ska minimera risken för att missa [illegible]en ska också göra att onödiga operationer av godartade förändringar undvik[illegible]

8.1 Klinisk undersökning

I den kliniska undersökningen ingår a[illegible] menstruationsstatus, tidigare bröstoperationer, eventuell endokrin l[illegible] besvär samt de aktuella symtomens typ, längd och variation över tid.

Den fysikaliska undersökningen sk[illegible]ion av bröst samt palpation av bröst och regionala lymfkörtelstationer. P[illegible]beskrivs i termer av konsistens, läge och storlek, helst i millimeter.

8.2 Bilddiagnostik

8.2.1 Klinisk mammografi och tomosyntes

Mammo[illegible]vid utredning av kliniska fynd i bröstet. Klinisk mammografi kallas oc[illegible]ersökning som kvinnor blir kallade till om man har funnit något på[illegible]ntrollen (screeningen). Det finns inga absoluta kontraindikationer för m[illegible]ng, men om kvinnan är gravid, ammar eller är under 30 år kan ul[illegible]ning i stället vara ett förstahandsval. I Sverige används ett femgradigt kc[illegible]DS) sedan mer än 30 år tillbaka:

1. Normalt fynd
2. Benignt fynd
3. Ospecifikt fynd, utredningsfall
4. Malignitetsmisstänkt fynd
5. Malignt fynd

Den kliniska mammografiundersökningens sensitivitet uppgår till 85–90 %, vilket innebär att det trots en helt normal mammografiundersökning kan finnas en cancer i bröstet. Diffust växande

REMISSVERSION

cancrar, framför allt av lobulär typ, kan vara svåra att diagnostisera mammografiskt. Bedömningen försvåras också i bröst med tät körtelvävnad. Brösttomosyntes, 3D mammografi, används kliniskt på många avdelningar i landet och har fördelen av att minska den överlappande vävnadseffekten jämfört med vanlig mammografi. Därmed har metoden bland annat användning vid upparbetning av fynd hos kvinnor som återkallats från screening på grund av mjukdelsförändringar (särskilt stråliga förändringar) eller med diffusa kliniska fynd och kan till stora delar ersätta specialprojektioner med mammografi. Metoden har störst användning för att bekräfta eller utesluta tumörer i form av mjukdelsförändringar. När det gäller mikroförkalkningar är tomosyntes lika bra som mammografi, men inte uppenbart bättre. Generellt finns endast sparsamt med litteratur avseende användning av tomosyntes vid klinisk upp
På EU nivå rekommenderas användning av 3D mammografi istället för kon
mammografiprojektioner vid utredning av misstänkta förändringar hos kvin
screening [98].

Inför riskreducerande kirurgi, det vill säga profylaktisk mastektomi, sk
utföras inom 3 månader före operationen. För yngre kvinnor oc
mammografisk täthet bör man överväga MRT i analogi med bil
kvinnor med ärftlighet för bröstcancer. Övriga patienter kan
mammografi.

8.2.2 Ultraljud

Ultraljud bör vara förstahandsmetod för kvin
Ultraljud används också ofta som komplemer
vid hög brösttäthet.

Det är allmänt känt att kvaliteten på e
undersökande läkarens skicklighet
elastografi, där framför allt den ser
fall.

Vid icke-palpabla ultralju
hjälp av ultralju
ultraljud, och ev

8.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MRT)

MRT ka
tät
fö

M
[9
on

ett tidigare skede, och till en bättre kartläggning av tumörutbredning, multifokalitet samt synkron kontralateral bröstcancer.

När det gäller MRT-undersökningar i den preoperativa utredningen efter cancerdiagnos kan detta vara av värde för yngre kvinnor samt för kvinnor med lobulär cancer. Det saknas studier som direkt visar att preoperativ MRT-undersökning påverkar överlevnaden. Det finns ett behov av studier som undersöker vilken betydelse användning av MRT har för patienterna på längre sikt i form av lokala återfall, fjärrmetastaser och överlevnad.

REMISSVERSION

En brittisk randomiserad studie visade inte någon skillnad mellan frekvensen av reoperationer eller återfall vid MRT jämfört med standardutredning [100]. I en svensk randomiserad studie av kvinnor yngre än 56 år ändrades den kirurgiska planeringen för 18 % av patienterna som genomgått preoperativ MRT och reoperationsfrekvensen var signifikant lägre: 5 % vs 15 % totalt, samt 5 % vs 22 % för de med planerad bröstbevarande kirurgi [101]. Som första operation var mastektomi vanligare för kvinnorna som genomgått MRT, men som slutingrepp efter reoperationer var det ingen skillnad mellan grupperna. En studie av 10-årsuppföljning av ipsilaterala återfall visade ingen signifikant övergripande minskning för de som genomgått MRT jämfört med mammografi (1,6 % vs 4,2 %, p = 0,37) utan enbart för kvinnor med trippelnegativ eller HER2-positiv subtyp (1,7 % vs 9,8 %, p = 0,001) [102]. En metaanalys [illegible] isade ingen skillnad i lokala återfall hos patienter som genomgått preoperativ MR[illegible]

När man använder preoperativ MRT är kommunikationen mellan radiolog o[illegible]kild vikt för att den mer precisa radiologiska kartläggningen ska resultera i [illegible]

8.2.4 Kontrastförstärkt mammografi

Vid kontrastförstärkt mammografi administreras intravenös [illegible]ma dos som vid en datortomografiundersökning och 2–7 minuter efter injektion [illegible]genergibilder i standardprojektioner av varje bröst. Genom subtrakt[illegible]en bild där endast kontrastuppladdningen kvarstår. Lågeneergibilden m[illegible]varar en ”vanlig” mammografibild. Metoden kan vara ett enklare och billigare alte[illegible]dikationerna kan tänkas vara desamma, se 8.2.3 Magnetresonanstomografi [illegible]mställa tumörutbredning, bilateral cancer och occulta tumörer (o[illegible]bnera tekniker) och särskilt i täta bröst. I Sverige pågår en randomisera[illegible]4] som undersöker tilläggsvärdet av kontrastmammografi preoperativt vid [illegible]r med ändrad primär behandlingsplan som primärt utfal[illegible]ala mindre studier pekar på att kontrastförstärkt mammograf[illegible]ppnå samma sensitivitet för bröstcancerdetektion som MRT och möjligen med[illegible]t. Dock krävs större studier för att säkerställa dessa resultat.

8.2.5 Galaktografi

Vid serö[illegible]n bröstvårtan bör man göra en galaktografiundersökning. Jodkontr[illegible]lkgång från vilken sekretionen kommer, varvid man kan upptäcka[illegible]pillom och intraduktala förändringar såsom ep[illegible]v för cytologisk diagnostik av sekretvätska kan tas, men sensitiviteten för tu[illegible]MR kan övervägas om cytologin är avvikande.

8.2.6 Preoperativ indikering och preparatröntgen

Icke-palpabla förändringar indikeras i dag med hjälp av ultraljud eller stereotaktisk teknik inför en operation. De vanligast förekommande metoderna för indikering är med ståltråd eller genom injektion av en kolsuspension. Nya indikationsformer är under utprovning, t.ex. magnetiska clips och radioaktiva frön. Indikeringen hjälper kirurgen att ta bort adekvat område ur bröstet.

Klinisk erfarenhet från olika sjukhus i Sverige visar att det finns fördelar med både ståltråd och kolsuspension. Kolsuspension används i lite mindre omfattning än ståltråden, men båda metoderna leder till önskat resultat.

REMISSVERSION

Det finns fördelar med kolsuspension: Indikeringen av en icke-palpabel förändring kan göras samtidigt som man tar cell- och vävnadsprover, kirurgin kan planeras utan ett besök på röntgenavdelningen på operationsdagen för att få en ståltråd insatt, och kolmarkeringen följer förändringen ända fram till mikroskopisk nivå, vilket är av värde för att verifiera att rätt förändring är uttagen. Dessutom kan kolsuspension användas för markering av en tumör eller en tumörs gränser inför en preoperativ systembehandling, vilket kan underlätta vid eventuell bröstbevarande operation. En nackdel med kolsuspension är att det blå bläcket som injiceras för att upptäcka portvaktskörtlar ofta stör indikeringen vid mer centralt belägna tumörer.

Många kirurger föredrar ståltrådsindikering då de upplever att kirurgin blir n[illegible]m man kan följa tråden från periferin in mot bröstets centrum.

Det bortopererade preparatet ska röntgas under operationen för att bekräfta[illegible] är uttagen. Röntgenläkaren ska också markera dessa förändringar vid pre[illegible] underlätta patologens utskärning av preparatet. Även ett formalinfixer[illegible] paraffinklossar kan röntgenundersökas om behov finns, till exen[illegible] mikroskopiska fyndet och bilddiagnostiken visar olika resultat.

8.2.7 Utvecklingslinjer för bilddiagnostik

”Functional imaging” kommer rimligtvis att få en ökad betydelse för diagnostik av primär bröstcancer och utredning av metastatisk sjuk[illegible]u högre grad för analys av behandlingseffekter vid utvecklingen av målri[illegible]

Det är viktigt att korrelera olika röntg[illegible]giska fynd, och det är också viktigt att nya teknikers sensitivitet och speci[illegible]nnan nya metoder kan införas måste effekten av dem vara känd. Minskar d[illegible] återfall? Förbättrar de den bröstcancerspecifika överlevnaden[illegible]bvet av reoperation?

MRT kommer troligen att an[illegible]framtiden, även om det förutom vid screening av yngre högriskpatienter o[illegible]tällningar ännu är oklart när undersökningen är indicerad. Användning[illegible]-protokoll är lovande. Utveckling av flera andra intressanta met[illegible]ontrastförstärkt mammografi och kontrastförstärkt ultraljud samt a[illegible]jud.

PET (po[illegible]) har testats som stagingmetod vid bröstcancer alternativt till lymfkört[illegible]tivitet kan inte mäta sig med portvaktskörtelbiopsi [105], däremot[illegible]t för att följa behandlingseffekten vid cytostatikabehandling [10[illegible]

D[illegible]se för att undersöka hur användandet av artificiell intelligens (AI) kan kc[illegible]ra screeningen, diagnostiken och valet av behandling.

8.3 Cytologi och vävnadsbiopsi

Ett kvalitetsmål är att 90 % av all bröstcancer ska vara diagnostiserad som bröstcancer före operation. Om det finns ett entydigt kliniskt och bilddiagnostiskt fynd och patienten primärt ska opereras räcker ofta finnålspunktion (fine needle aspiration, FNA). FNA har en hög specificitet och sensitivitet, och har länge varit standard i utredning av bröstcancer i Sverige.

I många fall behöver dock diagnostiken drivas vidare med en vävnadsbiopsi (mellan- eller grovnål). Det är t.ex. i princip omöjligt att med cytologi avgöra om en bröstcancer är av invasiv

REMISSVERSION

typ eller in situ-typ. Man också kan göra en bra bestämning av hormonreceptorstatus, HER2-status [108] och celldelningshastighet på ett biopsimaterial.

Samma kodsystem som radiologerna använder för att beskriva mammografifynd används för fynd vid cytologi (C) och vävnadsbiopsi (B). Bokstaven C respektive B kombineras med den kod som beskriver fyndet:

1. Normalt fynd
2. Benignt fynd
3. Utredningsfall
4. Malignitetsmisstänkt fynd
5. Malignt fynd

I undantagsfall kan man göra en receptorbestämning på ett finnålspun[illegible]nte helt kvalitetssäkrad och bör därför endast användas då biopsi inte är m[illegible]cke-palpabla förändringar punkteras eller biopseras ultraljudsstyrt ell[illegible]n, om förändringen inte syns vid ultraljudsundersökning.

Om preoperativ behandling planeras ska en vävnadsbiopsi g[illegible]alla invasivitet och bestämma tumörkarakteristika. Svaret kan påverka valet av b[illegible]let kan också vara det enda tillfället att göra dessa analyser om tumören[illegible]it innan operation. Vid kliniskt eller radiologiskt metastasmisstänkta lymfkö[illegible] finnålspunkteras. Detta kan ofta göras med hjälp av ultraljud.

Utredningen av mammografiskt misst[illegible]a svår. För att undvika onödiga kirurgiska diagnostiska biopsi[illegible]ig om representativa vävnadsbiopsier. Ett sätt att bekräfta r[illegible]opsierna är att göra en radiologisk undersökning för att se att provet [illegible]er förkalkningar. Ett annat sätt är att ta stereotaktiska röntgenbilder där m[illegible]ålspetsen är inom kalkområdet. Det som ska bekräftas är att proverna är ta[illegible]t med förkalkningarna. Det handlar inte om att de kommer från just den m[illegible] kalk med eller utan tumörceller, eftersom det kan finnas tumörcell[illegible]kalkade mjölkgångar [109]. Det händer att patologen inte kan verifier[illegible]ka snitten och då är en total nedsnittning av biopsin ett krav, speciellt o[illegible]ngar i biopsierna.

Ytterliga[illegible]iagnostiken är med så kallad vakuumbiopsi. Man använder grövre n[illegible] kan roteras för flera prover utan att man behöver sticka flera gånger. I[illegible]ådskolv som är cirka 4 mm i diameter.

Vi[illegible]nkta metastaser ska man alltid eftersträva att histologiskt verifiera m[illegible]a förändringar som misstänks vara metastaser kan i stället vara benigna, oc[illegible]h ha en annorlunda tumörbiologi än primärtumören. Det har till exempel visat sig[illegible] diskordans avseende hormonreceptorstatus i upp till 30 % av fallen och avseende HER2-status i 5–10 % av fallen. Detta leder till att behandlingsstrategin ändras i vart 6:e/7:e fall [110-115]. Vid förekomst av metastaser kan man göra en receptorbestämning och in situ-hybridisering av HER2 på cytologiskt material om det inte går att få en vävnadsbiopsi.

REMISSVERSION

8.4 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienterna skall få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör kontaktsjuksköterskan närvara och om patienten så önskar även närstående.
- Patienterna bör få möjlighet till uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig informat ik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postc aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumt [116, 117].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Der då möjlighet att efter besöket komplettera med information som pa fattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som
- Ge information om sjukdomen äntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, kompli ktiv.
- Ge information om rätten ti k bedömning.
- Ge information om pati
- Ge praktisk informatio rdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp p n. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekomme ytelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifier itverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta rec som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud ko hov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör mtalet.
- Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att nds och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- ksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

Sammanfattning

Prognostiska och behandlingsprediktiva faktorer:

Tumörstorlek (++++), lymfkörtelstatus (++++), fjärrmetastaser (++++), grad (+++), ålder (++++), östrogenreceptor (ER) (++++), progesteronreceptor (++), HER2 (++++) och proliferationsmarkör (Ki67) (+++).

Vid spridd sjukdom ska valet av behandling baseras på prov från aktuell tumör.

Biomarköruttrycket kan kombineras i följande subgrupper; indelning enligt nedanstående och accepterade approximationer av de initialt genexpressionsbaserade undergrupperna:

- Luminal A-lik
- Luminal B-lik (HER2-negativ)
- Luminal B-lik (HER2-positiv)
- HER2-positiv
- Trippelnegativ

Genexpressionsprofilering ger tilläggsinformation som kan vara relevant medicinsk behandlingsstrategi vid primär ER-positiv och HER2-negativ bröstcancer (++++).

Rekommendationer

- Tumörstorlek, förekomst av fjärrmetastaser och andra histopatologiska parametrar enligt KVAST-dokumentet (bilaga 1). Geneexpressionsbaserade analyser för postmenopatienter med lymfkörtelnegativ och/eller 1-3 positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörbiologi (utredes för att kunna införas). I detta dokument beskrivs och bedömning av biomarkörerna ER, PgR, HER2 och Ki67 ska utföras.
- immunmodulerande läkemedel (”checkpointhämmare”), såsom mot PD-L1, rekommenderas vid återfall av trippelnegativ bröstcancer, och styrande immunhistokemiska analyser ska utföras läkemedelsspecifikt och av utbildad personal.

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Diagnos av bröstcancer baseras på klinisk undersökning, bilddiagnostik samt vävnadsprovtagning (så kallad trippeldiagnostik). Vävnadsprov för patologisk undersökning görs i dag genom finnålspunktion eller kolvbiopsi. Vid finnålspunktion får man finfördelat material som stryks ut på glas och kan undersökas i mikroskop (cytologi). Vid kolvbiopsi får man en vävnadskolv som

REMISSVERSION

efter paraffinbäddning och snittning undersöks i mikroskop (histopatologi). Tumörceller och tumör-DNA frisätts också till blod vilket möjliggör analys av tumörvävnad även i blodprov ”liquid biopsy” (som del i molekylär patologi) [118]. Studier pågår men ännu finns inte underlag för analys av blodprov i bred klinisk rutin [119]. Patologen ansvarar för den morfologiska diagnostiken och att biomarköranalyser genomförs på ett kvalitetskontrollerat och validerat sätt, eftersom denna del av bröstcancerprocessen är kritiskt viktig för prognosbestämning och val av behandlingar.

Påvisande av invasion är av central betydelse för den kliniska handläggningen. Bröstcancer startar i gångepitelet som cancer in situ. Fortsatt cancerutveckling kan leda till geno[illegible] körtelgångarnas yttre cellskikt (myoepitel), invasion av kringliggande stroma[illegible] metastasering och död. Cancerdiagnos kan ställas med cytologisk undersökn[illegible] påvisa invasion krävs histopatologisk undersökning av snittad vävnad.

Tumörens histologiska typ (duktal/NST, lobulär, mucinös etc., se avsn[illegible]v tumören, har i sig inte avgörande betydelse för val av behandling. På[illegible] växtmönster utgör ett observandum då tumörer med detta växts[illegible]ävisa palpatoriskt och bilddiagnostiskt, varför tumörutbredning p[illegible]kattas. Några ovanliga varianter av papillär cancer, utan histopatologiskt p[illegible]nell invasion, betraktas och handläggs som cancer in situ [20].

Vid histologisk undersökning bedöms histopatologis[illegible]ngham Histologic Grade (NHG) och prognostiska och prediktiva biom[illegible]Klassificering av tumören.

De kliniska, bilddiagnostiska och pato[illegible]reoperativ multidisciplinär konferens och ligger till grund för fort[illegible]n eventuell preoperativ systemisk behandling, typ av bröstingrepp och e[illegible]20].

Operation utförs härefter i form av[illegible]sion, sektorresektat eller mastektomi. Vid histopatologisk undersökning[illegible]eparatet fastställs tumörtyp, tumörutbredning och marginaler till resektionsytor[illegible]lys av biomarkörer ska göras på operationspreparatet. Kr[illegible]ng för olika preparattyper beskrivs i bilaga 1 Kvalitetsdokum[illegible]et av den patologiska undersökningen presenteras vid en postoperativ mu[illegible]s och ger underlag för ställningstagande till strålbehandling, medicinsk syste[illegible]ytterligare kirurgi [120].

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

[illegible]:

- [illegible]anteras enligt instruktioner för att säkerställa att vävnad bevaras inför cyto-[illegible]tologisk undersökning. Felaktig hantering kan försvåra eller omöjliggöra korrekt analys.

9.2.1 Cytologimaterial och biopsier

9.2.1.1 Cytologimaterial

Finnålsaspiration, imprint eller sekret omhändertas enligt lokala rutiner.

REMISSVERSION

9.2.1.2 Biopsier

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

9.2.2 Vävnadsresektat

För alla större vävnadpreparat (största tjocklek mer än 2 cm) krävs färsk hantering med insnittning för att säkerställa fixering av hela preparatet inom ett dygn. Adekvat fixering är helt avgörande för histopatologisk diagnostik, tumörgradering och korrekt analys. Vid tidskrävande transport av preparat till patologilaboratorium krävs färsk hantering enligt överenskommelse med mottagande patologilaboratorium. Efter färsk [illegible] läggas i 4 % buffrad formaldehydlösning i en volym motsvarande 10 x

9.2.2.1 Excisioner och resektat utan cancerdiagnos (diagnostisk excision)

Skickas märkt med sutur, färsk eller i 4 % buffrad formaldehyd [illegible] rutiner.

9.2.2.2 Partiell mastektomi och mastektomi

Preparatet ska märkas enligt lokala rutiner och skickas [illegible] fixerat enligt ovan), gärna nerkylt med is, och bör omhändertas på [illegible] imme. Resektionskanter tuschas av kirurg eller patolog enligt lokala ru[illegible]ärkning och tuschning i bilaga 1). Om preparatröntgen utförs [illegible] och läge enligt lokala rutiner. Preparatet ska märkas så att orienterin[illegible]atröntgen. Patologen bör ha tillgång antingen till en kopia av bilden eller til[illegible]lsammans med en radiologbedömning av fynd och in[illegible]uell tumör. Systematisk korrelation med radiologiska fynd är helt avgö[illegible]iagnostik och kostnadseffektiv undersökning.

Rutiner för vilka prepara[illegible]reparatröntgen kan fastställas lokalt i samråd mellan kirurgi, radiologi och pa[illegible] kan vara att röntga samtliga sektorresektat samt mastektomier i[illegible]tumör. I den senare kategorin ingår ofta DCIS och preoperativt bel[illegible]

9.2.3 Lymfkörtelpreparat

9.2.3.1 Portvaktskörtel

F[illegible]ttsundersökning och/eller imprint skickas lymfkörteln färsk. Annars läg[illegible]irekt i 4 % buffrad formaldehydlösning. Intraoperativ undersökning utförs va[illegible]malt 4 portvaktskörtlar. Icke-portvaktskörtlar omhändertas som axillpreparat.

9.2.3.2 Axillpreparat

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

REMISSVERSION

9.3 Anamnestisk remissinformation

Rekommendationer

I remissen ska följande beskrivas tydligt:

- Förväntad tumörstorlek, -antal och -lokalisation.
- Preparatets sida, typ av ingrepp och eventuell tumörmarkering.
- Förekomst och lokalisering av separata preparatbitar (marginalbitar).
- Eventuell preoperativ systemisk behandling.
- Övrig information av betydelse för den patologiska undersökningen.
- Ange om tidigare bröstingrepp.

Standardiserade remisser kan med fördel användas efter överens[illegible] multidisciplinära teamet. Förslag på utformning finns på KVAS' [illegible] http://www.svfp.se/brostpatologi.

På remisser med primär bröstcancer kan konferensdatum ell[illegible] D-besked med fördel anges om det finns krav på ledtider i regionen[illegible]

Preoperativ tilläggsbehandling kan leda till ko[illegible] stora tumörer så att ingen resterande tumör kan påvisas kliniskt eller bil[illegible]opiskt ses ofta rester i form av ärrliknande fibros, blödningsrester [illegible]an ingen säker förändring i bröstvävnaden påvisas. Remissinform[illegible]gare storlek och lokalisation är då helt avgörande för säker patologisk di[illegible]ffektiv undersökning. Avsaknad av denna information kan leda till tid[illegible]stsam undersökning av fel preparatområde, och tumörrester kan förbigås. Det [illegible]om och hur klinisk tumörmarkering har utförts. Tumörindikering inn[illegible]operativ behandling är av stort värde. Det underlättar patologens a[illegible]novet av omfattande undersökning med storsnitt. Val av tumörma[illegible] i bilaga 1 Kvalitetsdokument för patologi, Utskärningsanv[illegible]formation ska anges vid respektive preparattyp.

9.3.1 Cytologimaterial och/eller biopsier

Ange:

- Or[illegible]ckts vid screening, klinisk undersökning eller under [illegible]
- [illegible]placering i bröstet samt om förändringen är palpabel.
- [illegible]nammografi/ultraljud med förändringens storlek, utseende, solitär eller [illegible] om det finns mikrokalk.
- Ultraljuds U-kod och mammografisk M-kod eller radiologisk R-kod.

9.3.2 Partiell mastektomi, mastektomi, marginalbit, utvidgad resektion, diagnostisk excision

Ange:

- Preparattyp (se rubrik).
- Hur preparatet är märkt.

REMISSVERSION

- Tidigare kirurgi eller preoperativ behandling.
- Förändringens storlek.
- Förändringens (förändringarnas) lokalisation (sidoangivelse, klockslag och avstånd från mamill; skiss kan användas).
- Resultat av mammografi/ultraljud/MRT med radiologisk kod, storlek och antal förändringar, fynd av mikrokalk samt den radiologiska utbredningen.
- Om förändringen är palpabel eller kirurgiskt indikerad.
- Resultat av preparatröntgen (om inte meddelat separat)
- Tidpunkt när preparatet avlägsnats från patienten.

9.3.3 Portvaktskörtel

Ange:

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

9.3.4 Axillpreparat

Ange:

- Sidoangivelse.
- Orsak till axilldissektion (pre[illegible]ser kliniskt/cytologiskt/portvak[illegible]

9.4 Klassificering av tumören

Den morfologis[illegible]cancer är mycket varierande, från helt körtelbildande till solid eller diffus[illegible]s i ett 10-tal histopatologiska tumörtyper. Cirka 30 % av bröstcancerfalle[illegible]ltyp". Den vanligaste specialtypen är lobulär cancer som utgör cir[illegible]llen. Härutöver finns ett antal mindre vanliga specialtyper såsom m[illegible], metaplastisk m.fl., vardera svarande för 1–2 % av bröstcan[illegible]av bröstcancerfallen som inte uppfyller kriterier för någon sp[illegible]nellt "duktal", men benämns i den senaste WHO-klassificeringen "no sp[illegible]". Denna den vanligaste tumörtypen har en mycket varierande m[illegible]ch är alltså i princip en uteslutningsdiagnos. Flertalet specialtyper tumörtyper m[illegible]eskrivna i bilaga 1.

Morfologisk bedömning av tumören, där dess körtelbildning, kärnbild och mitosaktivitet vägs ihop till en tumörgrad, 1–3, benämnd Nottingham Histologic Grade (NHG) eller Elstongrad, har visats starkt korrelera med prognosen, detta gäller oavsett tumörtyp [122].

Tumörstadium enligt TNM, i form av den största invasiva härdens största mått, har också prognostisk betydelse. Störst prognostisk betydelse har förekomst av axillmetastaser [123].

Fyra immunhistokemiska biomarkörer används i dag i klinisk rutin [122]. Cirka 80 % av brösttumörerna uttrycker östrogenreceptorer och detta uttryck korrelerar kvantitativt med

REMISSVERSION

terapeutiskt svar på endokrin behandling. Uttryck av progesteronreceptorn har huvudsakligen ett prognostiskt värde [124]. Cirka 15 % av brösttumörerna har en genamplifikation av genen för tillväxtfaktorreceptorn HER2, vilket leder till ett ökat proteinuttryck. Dessa tumörer förväntas svara på behandling mot HER2. Immunhistokemisk analys av dessa tre biomarkörer utgör internationell standard inom bröstcancervården [125].

Härutöver analyseras även immunhistokemiskt uttryck av proliferationsmarkören Ki67 [122].

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

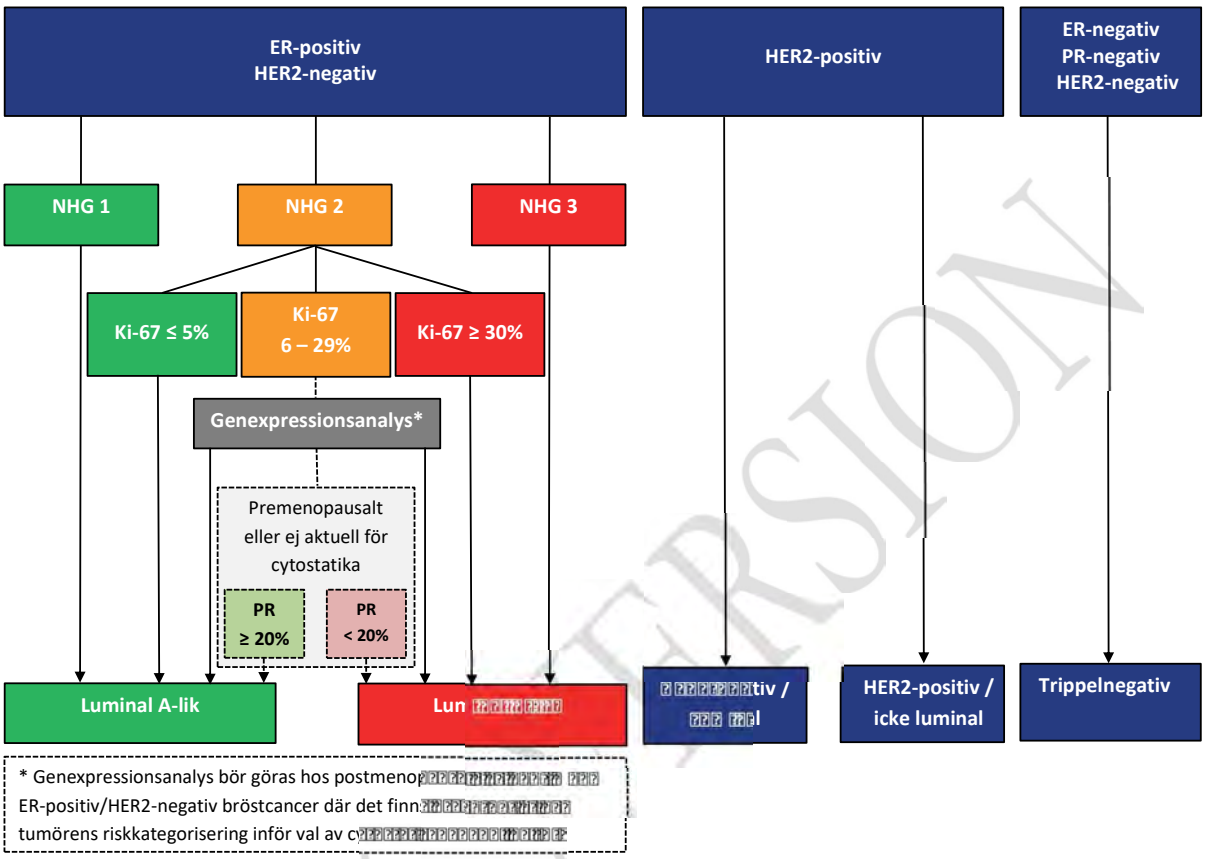
Analyser på DNA-nivå har visat att låggradiga tumörer i regel är diploida oc translokationsengagerande kromosom 16, medan höggradiga tumörer oftare saknar denna translokation och har ett betydligt högre antal DNA-förändrin Bröstcancer har dock visat sig extremt heterogen med avseende på ger mellan olika individer och mellan primärtumör och metastas [127].

Storskalig undersökning av genexpression på RNA-nivå har gett y oberoende kategorisering av bröstcancertumörer [128]. Hierarkisk klust rbart visats kunna dela in bröstcancer i två huvudgrupper, östrogenrece +) och östrogenreceptornegativa (ER-). ER-positiva tumöre eller, ”luminala”, medan ER-negativa tumörer mer liknar myoepitelcel ” m väntat påvisas även en grupp HER2-överuttryckande tumörer. Denn mångna tumörtypning utifrån ett storskaligt kartlagt genuttryck har kallats ” ” eller ”molekylära subtyper”, och begreppet används nu parallellt med t subtypning. Dessa två typningar konfirmerar till stora delar v histokemiska proteinanalyserna kan användas som ”surrogatmarkörer” för btyperna. Var god se avsnitt 9.6 Molekylära analyser.

Nedanstående subgruppsinde på St Gallen 2013 [120], men där den senaste International Ki67 in Breast Cancer Working Group konsensus tas i beaktande där Ki67 ≤ 5 % eller ≥ 30 % (som genor enderas som är säkrare gränsvärden för prognosen [129] och där äv as [130].

REMISSVERSION

Figur 10. Indelning av bröstcancer i molekylära subtyper.



- ”Luminal A-lik”: ER-positiv (≥ 1%) och HER2-negativ (Definition: bilaga 1, 2.4.3) med följande e
  - Histol
  - ågt Ki67

  Histologiskt grad 2, intermediärt Ki67 och PgR ≥ 20 %.
- ”Luminal B-lik (HER2-negativ)”: ER-positiv och HER2-negativ med följande egenskaper*:
  skt grad 3

  eller
  - Histologiskt grad 2 och högt Ki67

    eller
  - Histologiskt grad 2 och intermediärt Ki67 och PgR < 20 %.

REMISSVERSION

- ”HER2-positiv/luminal”: ER-positiv och HER2-positiv (oberoende av Ki67, PgR och histologisk grad).
- ”HER2-positiv/icke-luminal”: HER2-positiv och ER-negativ och PgR-negativ.
- ”Trippelnegativ”: ER-negativ (< 10 %) och PgR-negativ (< 10 %) och HER2-negativ.

*Indelningen i ”Luminal A-lik” och ”Luminal B-lik” subtyp ska användas med eftertanke i så mening att man ALLTID ska göra en rimlighetsbedömning av erhålle

Exempelvis: Fall som är histologisk grad 1 och har högt Ki67, alternat ad 3 och lågt Ki67, bör leda till eftertanke. Eftergranskning av sådana fall ä era innan slutgiltig klassificering görs.

Andelen Ki67-positiva celler ska räknas och delas in i låg, g baserade på nationella gränsvärden[129].

Analyser och tolkning av patologiska parametrar bes dokument för patologi: Hantering av prover på laboratorium, Anal i remissens svarsdel.

9.5 Utvärdering av preoperativt behandlingssvar

Ökad grad av remission i primärtumö umör i axillkörtlar enligt Miller-Payne eller Residual Cancer Burdens (r visat sig vara oberoende faktorer för överlevnad efter preoperativ cy ng [131, 132]. I Svenska bröstcancergruppen har framkommit ett behov av en n lördnad rapportering av patologisk remission, där alla patologavdelningar använ m, bland annat för att kunna göra kvalitetsjämförelser i reg de analys avseende olika systems förträfflighet har inte utförts, me år att rapportering av patologisk remission enligt Residual Cance] ska förordas i avvaktan på ytterligare evidens av andra klassificeringssy pporteringen hänvisas till originalartikeln.

Viktigt a id bedömning av remission i tumör och lymfkörtlar kan finnas ett värde stokemisk analys med cytokeratin för att identifiera resttumör. Särskilt v ar, där det är värdefullt att identifiera enstaka tumörceller, ef g kan bli aktuell om portvaktskörteln efter preoperativ cy sar spår av viabel tumör [133]. En positiv portvaktskörtel, som id xempelvis finnålspunktion, kan om den efter preoperativ cytostatikabehandling oc peration är negativ slippa axillarutrymning, förutsatt avsaknad av andra risk ymfovaskulär invasion och kraftig remission av primärtumören. När det gäller kvarvarande tumörceller i en portvaktskörtel EFTER preoperativ cytostatikabehandling, ska dessa inte anges som isolated tumor cells (ITC), mikrometastaser eller makrometastaser, utan förekomst av viabel resttumör i lymfkörteln identifieras och beskrivs. Fryssnitt är inte en säker metod att använda på portvaktskörteln efter preoperativ cytostatikabehandling, och bör undvikas i möjligaste utsträckning.

9.6 Molekylära analyser

Rekommendationer

- Genexpressionsanalys bör utföras hos hos postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling (A).
- Genexpressionsanalys kan övervägas hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1-3 positiva lymfkörtlar som bedöms som intermediär risk (grad 2 och intermediärt Ki67) inför val av cytostatikabehandling (B).
- Behandlingar med immunmodulerande läkemedel (”checkpointhämmare”), såsom antikroppar mot PD-L1, är under införande, och behandlingsstyrande iska analyser ska utföras läkemedelsspecifikt och av utbildad persona
- Germline *BRCA1/2*-mutationer samt *PIK3CA*-mutationer bör a nter som kan bli aktuella för PARP-hämmare resp. PI3K-hämı
- Bred genomisk profilering av behandlingsprediktiva ge spridd cancersjukdom (C).
- Målsättningen ska vara att spara både färskfrus od i biobank.

Morfologisk subtypning av den invasiva tum hiskt värde. Som komplement kan genexpressionsprofil både biologiskt och kliniskt relevant subtypning [134]. Samtliga ba ioner av genuttryck, så kallade genexpressionssignaturer. Det finns e netoder som ger information om risk för återfall vid ER-positiv prir . Ett flertal av dessa möjliggör även analys av prediktiva biomarkörer (på mRNA-nivå, vilket kan komplettera och vissa fall ersätta immunhistok analys. Till detta tillkommer akademiska forskningsprojekt som för eras i rutinpatologin [138]. Den i Sverige rekommenderade molek er genom analys av 50 geners uttryck, så kallad PAM50 [137]. I iska data för att ge en ”risk-of-recurrence-score”.

Manuell mikros munhistokemiskt färgade vävnadssnitt för biomarköranalys är tidskrävande producerbarhet. I dag finns flera validerade program för att i stället gö av biomarkörer från digitaliserade vävnadsbilder [139]. När digital pa å patologkliniker kan sådan digital bildanalys integreras i lab ystemet. Digital patologi möjliggör också utveckling av mer avancerade bi serat på artificiell intelligens [140]. Sådana tekniker kommer sannolikt att an iska applikationer, till exempel som beslutsstöd till patologen för att m tik och minimera avvikelser mellan olika patologer.

G ing av tumören med DNA-sekvensering utförs rutinmässigt för till exempel lungcancer [141]. Det finns ett ökande behov av sekvensering även i bröstcancer. Mutationer i HER2-genen, *BRCA1/2*, *ESR1* och *PIK3CA* har alla ett behandlingsprediktivt värde [142-144]. Verktyget ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) som kategoriserar genetiska förändringar baserad på nuvarande evidens har nyligen implementerats vid bröstcancer [145]. Amplifiering av *HER2*, germline *BRCA1/2*-mutationer och *PIK3CA*-mutationer kategoriseras enligt ESCAT i kategori IA (högst evidens; analyserna bör vara en del av klinisk praxis), mikrosatellit instabilitet och *NTRK*-translokationer kategoriseras som IC, *ESR1*-

mutationer och *PTEN* loss som IIA och *AKT1*-mutationer samt mutationer i *ERBB2*-genen som IIB.

Bred genomisk profilering kommer att bli ett viktigt komplement till morfologisk diagnostik och kan identifiera behandlingsgrundande förändringar i tumörassocierade gener [146]. Dessa förändringar kan inte hittas med klassiska histopatologiska tekniker såsom immunhistokemi eller in situ-hybridisering. Inom initiativet Genomic Medicine Sweden pågår ett utvecklingsarbete för en nationell svensk sekvenseringspanel for genomisk profilering, och denna planeras finnas tillgänglig under 2022 på nationell nivå.

Patologin spelar också en viktig roll för att identifiera patienter som förvänta immunmodulerande checkpointhämmare [147]. För närvarande är immunhi av PD-L1 under införande. Det är viktigt att poängtera att olika checkpointhän ka validerade analyspaneler, vilket inkluderar antikropp, reagens, plattforr m. Beställning, utförande och besvarande av analyser måste därför vara ty beskrivna för varje frågeställning.

Utöver detta pågår en viktig utveckling inom immunonkologin ka tumörinfiltrerande immunceller är föremål för omfattande f ognostiska betydelsen men också immuncellernas funktion för behandli angelägna områden att utforska inom ramen för prospektiva och retrosp -150].

För ett flertal molekylära analyser (t.ex. protec orskning krävs undersökning av färskfrusen tumörvävnad respektive norma v finns möjligheten att undersöka både ärftliga DNA-förändr cirkulerande tumörcells-DNA, vilket kan komma att utgöra en entifiera tumörspecifika, behandlingsbara DNA-förändringar. kommenderas att både färskfrusen tumörvävnad och blod sparas i bio

9.7 Occult bröstcancer

Ockult bröstcar omst av lymfkörtelmetastaser från bröstcancer där ingen primärtumör ka en, varken kliniskt eller med radiologisk undersökning inkluderande m MRI och ev PET-DT. Incidensen av occult bröstcancer är <1 % och anses med förbättrade radiologiska metoder. Primärbehandling är axillarutr strålbehandling i kombination med lokal behandling av ipsilatera ndling är förstahandsval i enlighet med rekommendationer vid fix körtel samt körtelmetastaserad trippelnegativ eller Her2-positiv br 2. Bröstet behandlas med strålbehandling eller mastektomi, där studier vi strålbehandling. Det finns inga evidens att göra båda delarna. I övrigt ges be molekylär subtyp, se kapitel 12, 14 och 15 i NVP [151-153].

REMISSVERSION

KAPITEL 10

Ärftlig bröstcancer

Sammanfattning tidigare bröstcancerfriska individer:

- Tidigare bröstfriska bärare av ärftlig patogen variant i *BRCA1*, *BRCA* *P53* har en starkt förhöjd risk att insjukna i bröstcancer (++++).
- Tidigare bröstfriska bärare av ärftlig patogen variant i *ATM*, *BARD1*, *1C* eller *RAD51D* har en måttligt förhöjd risk att insjukna i bröstcar
- Riktad bröstcancerscreening hos individer med starkt förhöjd ris n ökad sensitivitet för att upptäcka bröstcancer jämfört med ++), och ger möjlighet till ”downstaging” jämfört med mammografiscreening (++) (B).
- För kvinnor med en på ärftligt grund måttligt förhöjd ekommenderas regelbunden mammografiscreening från en ålder om c a insjuknande i familjen eller från 40 års ålder, internationellt f rta årlig mammografi mellan 40 och 60 års ålder (otillräckligt vetensl evidens för nytta avseende åtgärd utöver populationsscre
- Vid uppföljning före 50 års ålder och vi bröst kan man för ökad sensitivitet komplettera med ult
- Riskreducerande mastektomi ho rare av ärftlig variant i *BRCA1* eller *BRCA2* leder till en kraftigt bröstcancer (++++) (A).
- Riskreducerande salpingoof idigare cancerfrisk bärare av patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* le t minskad risk att insjukna i äggstocks/äggleda
- Riskreducerande s hos en tidigare cancerfrisk bärare av patogen variant i *BRCA1* l d risk att avlida (++++) (A), för bärare av patogen variant i *B*
- Efter risk gooforektomi hos premenopausal kvinna utan tidigare br henderas HRT (hormonersättning) upp till ungefär 50 års ålder (+ effekt av HRT på bröstcancerrisk).

ng bröstcancerpatient med ärftlig patogen variant i BRCA1 eller BRCA2:

- ökad risk för ipsilateral brösthändelse hos kvinna med bröstcancer och patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* (+++).
- Det finns en ökad risk för kontralateral bröstcancer hos kvinna med bröstcancer och patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* (++++).
- Bilateral mastektomi med omedelbar rekonstruktion hos bröstcancerpatient med patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* leder till en förbättrad överlevnad (+++) (B).
- Riskreducerande salpingooforektomi hos kvinna med tidigare bröstcancer som är bärare av patogen variant i *BRCA1* leder till en kraftigt minskad risk att avlida (++++) (A).

REMISSVERSION

- För patienter med metastatisk *BRCA1/2*-associerad bröstcancer bör parphämmare eller platinum–baserad cytostatikabehandling erbjudas som ett tidigt behandlingsalternativ (starkt vetenskapligt stöd för behandling med parphämmare snarare än annan palliativ kemoterapi med vinorelbin, capecitabin eller eribulin ++++) (A), avsaknad av evidens + för tilläggsnytta avseende progressionsfri överlevnad i jämförelsen mellan parpi och platinum.

10.1 Bakgrund

Upptäckten av *BRCA1*, *BRCA2* och andra ärftliga hög- och medelpenetrant[illegible]ier har i hög grad ökat förståelsen för och påverkat handläggningen av familjer [illegible]d bröst- och äggstockscancerärftlighet. Analys av dessa gener kan använ[illegible] hos tidigare bröstfriska men kan även i ökande omfattning ha betydelse vi[illegible]n uppföljning för patienter med manifest cancer. I avsaknad av på[illegible]ant (mutation) i sådan gen kan individens risk likväl vara högre än normalbef[illegible]essa fall typiskt förhöjd till en klart lägre nivå än för bärare av en patogen va[illegible]

Kapitlet belyser i första hand konsekvenser av ärftlig[illegible]terat till ärftliga ”bröstcancergener”, men också andra relevanta risker, framför allt den ökade risk för äggstocks- och äggledarcancer som bland annat är associ[illegible]anter i *BRCA1* och *BRCA2*.

Evidensläget är generellt sett starkast [illegible]atogena varianter i *BRCA1* och *BRCA2*. I kapitlet (se tabell 1) sar[illegible]ärftliga riskfaktorer med rimlig evidensgrad för att patogena varianter[illegible]r en måttligt till starkt förhöjd risk för bröstcancer, och föreslagna för[illegible]nlighet med internationella riktlinjer.

Molekylärgenetisk screening kan[illegible]ieras i två situationer:

1) ***”Behandlingsutredning”***[illegible]; i samband med cancerbehandling eller uppföljning efter cancerbehandlin[illegible]nd att ge vägledning vid behandling av det enskilda cancerfallet.[illegible]s ska den testade individen eller släkting erbjudas remiss till onkogenc[illegible]miljeutredning, vilket kan inkludera erbjudande om presymtoma[illegible]familjemedlemmar. Om genetisk analys utförs på tumöi[illegible]d patogen variant antingen vara ärftlig eller förvärvad. Ärftlig[illegible]ller uteslutas genom analys av normalvävnad (blod). Det ska obser[illegible]seende identifikation av patogena varianter kan vara lägre vid [illegible]d, jämfört med analys på DNA från blod.

2) [illegible]***”Familjeutredning”*** är syftet i första hand är att bedöma den framtida risken att [illegible]r i en familj med känd eller misstänkt cancerärftlighet. Utredningen initieras [illegible]miljemedlem som reagerat på förekomst av cancerfall i familjen, och sker vanligen genom molekylärgenetisk testning, ibland kombinerat med en epidemiologisk riskvärdering. Denna typ av utredning sker i första hand vid onkogenetisk mottagning.

Patienter med cancer i bröst, äggstockar eller äggledare ska utfrågas avseende sin släktanamnes på både mödernet och fädernet. Ärftliga högriskgener är inte könsbundna och patogena varianter kan därför ärvas från en far likaväl som från en mor (autosomalt dominant nedärvning). Faktorer i familjen som talar för ärftlighet är flera fall av bröstcancer i familjen, fall av bröstcancer vid låg ålder (<40 år), och bilateral bröstcancer (se sammanfattning i ruta 1). Vid patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* kan man även se förekomst av äggstocks- eller äggledarcancer, bröst- och

REMISSVERSION

äggstockscancer hos samma person, eller fall av manlig bröstcancer i familjen. Vid fall av så kallad ”trippelnegativ” bröstcancer, det vill säga bröstcancer utan uttryck av steroidhormonreceptorer (östrogen och progesteron) och HER2, finns en högre sannolikhet att finna en patogen variant även hos fall med insjuknandeålder över 60 [154]. Fall av cancer i prostata och bukspottkörtel är också av särskilt intresse då dessa diagnoser förekommer i ökad frekvens hos individer med patogen variant i *BRCA2*-genen. Vid ärftlig patogen variant i *TP53*-genen föreligger en association med (mycket) ungt insjuknande i HER2-positiv bröstcancer.

10.1.1 Molekylärgenetisk utredning

Förekomst av patogen variant i bröstcancerassocierad gen hos en individ ka[illegible]se för den framtida hälsan. Om alla bröstcancerpatienter med en patogen varia[illegible]s måste sannolikt alla kvinnor med bröstcancer genomgå genetisk analys[illegible] önskvärt att så blir fallet. Gällande rutiner baseras på att begränsa gene[illegible] med högre sannolikhet att identifiera patogen variant (se ruta 1). Rutin[illegible] misstänkt ärftlig bröstcancerrisk ska inkludera *BRCA1* och *BRC*[illegible]nkludera andra bröstcancerriskassocierade gener enligt tabell 1. Utöve[illegible] även andra erbjudas genetisk analys om särskilda skäl föreligger, till exer[illegible]s ett begränsat antal kända kvinnor i familjen, eller vid Ashkenazi-judisk [illegible]opulationer med starka så kallade foundereffekter), i händelse av avsa[illegible]n familjehistoria (t ex efter adoption), eller då ett positivt mutations[illegible]yuelse för val av behandling av en patient med manifest cancer, till exemp[illegible]le till behandling med parp-hämmare, men även inför senrekonsti[illegible]enetisk analys i en tidigare otestad familj utförs i princip endast p[illegible]aalignitet i den egna anamnesen. I rekommendationerna avser ”bröstcancer” [illegible]cancer som duktal cancer in situ (DCIS). ”Äggstockcancer” inkluderar äggledarcancer och primär peritoneal carcinomatos.

10.1.2 *BRCA1* och *BRCA2*

Det är rimligt at[illegible]*stcancer hos kvinnor* vid patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* till 50–[illegible]t underlag ++++). Livstidsrisken för *äggstockscancer* vid patogen variant[illegible]ill 30–60 % respektive 10–25 % vid *BRCA2* (Starkt vetenskapligt ur[illegible]

Populati[illegible]gar visar i allmänhet, men inte alltid, lägre penetranssiffror [155-158] än s[illegible]niljer som sökt på grund av ansamling av cancer i familjen [159, 16[illegible]v studie som inkluderade 6036 respektive 3820 bärare av patogena va[illegible]*BRCA2* uppskattades den genomsnittliga penetransen för bröstcancer hos bä[illegible]der till 72 % (95 % CI 65-79 %) för *BRCA1* respektive 69 % (95 % CI 61-77[illegible]. För äggstockscancer uppskattades den till 44 % (95 % CI 36-53 %) respektive 17[illegible]-25 %).

Manlig bröstcancer: Risken för manlig bröstcancer är förhöjd hos *BRCA2*-mutationsbärare och uppgår vid 80 års ålder till cirka 7 % [161].

Kontralateral bröstcancer observeras oftare hos *BRCA1*- och *BRCA2*-mutationsbärare med bröstcancer än hos sporadiska fall (Starkt vetenskapligt underlag ++++). I ett antal retrospektiva och prospektiva studier har den kumulativa incidensen, 10–20 år efter den initiala cancern, redovisats till 25–40 % för bärare av patogena varianter. Den stora prospektiva studien som citeras ovan anger incidensen av kontralateral bröstcancer 20 år efter första

bröstcancerinsjuknande vid *BRCA1* till 40 % (95 % CI 35-45 %) och för *BRCA2* till 26 % (95 % CI 20-33 %) Det finns studier som antyder att tidigt insjuknande i en första bröstcancer är en riskfaktor för kontralateralt insjuknande hos bärare av patogena varianter i *BRCA1* och *BRCA2*, men resultaten är inte helt entydiga härvidlag [162-166].

Lokalrecidiv/ny primär bröstcancer efter bröstbevarande bröstcancerbehandling: Ett stort antal studier har påvisat en högre risk för nya bröstcancerhändelser i bröstet efter bröstbevarande bröstcancerbehandling, incidenssiffrorna uppgår i dessa studier till mellan 12 och 49 % vid uppföljning upp till 15 år [167-173]. En metaanalys som inkluderar data från 23 observationella studier och 3807 patienter från *BRCA*-positiva familjer visar på en drygt fyr[illegible]k för lokoregionala återfall efter bröstbevarande behandling vs. mastektomi (HR [illegible]= 2,77-7,42), däremot sågs ingen skillnad avseende kontralateral bröstcancer, f[illegible] mortalitet relaterat till behandlingsstrategi [174]. (Måttligt starkt vetenskaplig[illegible].

Andra maligniteter associerade med BRCA1: Troligen föreligger utöver brö[illegible]r inga andra cancerrisker på en nivå som rutinmässigt bör föranled[illegible] association till ärftlig patogen variant i *BRCA1*, för diskussion o[illegible]se avsnitt 10.3.6.4.

Andra maligniteter associerade med BRCA2: Manliga bärare av p[illegible]*BRCA2*-genen har en två till tre gånger ökad risk för prostatacancer och er[illegible]ökad risk för tidigt debuterande prostatacancer [161]. Det föreligger äve[illegible]pancreascancer hos *BRCA2*-mutationsbärare [175, 176].

10.1.3 *PALB2*

I en analys som inkluderade 524 famil[illegible]patogena varianter i *PALB2* (totalt 17906 individer varav 976 *PALB2*[illegible]es bröstcancerrisken jämfört med incidensdata från respektive l[illegible]a kumulativa bröstcancerrisken beräknades till 17 % (95 % CI, 13–21 %) vid 50[illegible] % (95 % CI, 44–63 %) vid 80. Risken var tydligt högre hos kvinnor födda[illegible]= 2,09) och efter 1969 (relativ risk = 4,02) jämfört med kvinnor fö[illegible]ekt), och påverkades av om det förelåg fall av bröstcancer i de[illegible]or med två förstagradssläktingar med bröstcancer var insjuknanderisk[illegible]r 76 % (95 % CI,69–83 %), medan den var 52 % (95 % CI, 42–62 %[illegible]br och mormor utan bröstcancer vid 50 respektive 70 års ålder. Risken f[illegible]starkt förhöjd jämfört med den generella befolkningen, i synnerhe[illegible]östcancer med tidigt insjuknande i den nära släkten. Den re[illegible]; bröstcancer skattades i studien icke signifikant förhöjd till 7,30 (95 % CI[illegible]–[illegible]en i den generella befolkningen, vilket motsvarade en absolut risk att in[illegible]ålder på 0,9 % (95 % CI = 0,2-4,9 %). Man observerade vidare en fö[illegible]arialcancer som motsvarade en relativ risk om 2,91 (95 % CI = 1,40-6,04) eller i a[illegible]% (95 % CI = 0,3 – 1 %) vid 50 års ålder och 5 % (95 % CI = 2-10 %) upp till 80 års ålder. Även ovarialcancerrisken påverkas tydligt av förekomst av sjukdomen i den nära släkten, så att en kvinna med patogen variant vars mor insjuknat i tidig ovarialcancer har en livstidsrisk om 9 % (95 % CI=5-18 %) upp till 80 års ålder. Vidare observerades en pancreascancerincidens hos kvinnliga *PALB2*-mutationsbärare som uppgick till 2-3 % (95 % CI=1-4 %) [177] (Starkt vetenskapligt underlag avseende ökad bröstcancerrisk hos mutationsbärare, *PALB2* ++++) Måttligt starkt underlag avseende ökad ovarialcancerrisk hos mutationsbärare *PALB2* +++).

REMISSVERSION

Data avseende kontralateral bröstcancerrisk, och risk för samsidigt återinsjuknande efter bröstbevarande kirurgi är otillräckligt studerade hos bärare av patogena varianter i *PALB2*.

I den svenska SWEA-studien, där familjer med misstänkt bröst- och äggstockscancerärftlighet erbjöds bred paneltestning, observerades patogena varianter i *PALB2* i 0,82 % av de undersökta familjerna (opublicerade resultat). *PALB2* ingår i den svenska genpanelen vid rutinmässig molekylärgenetisk diagnostik vid misstänkt bröstcancerärftlighet.

10.1.4 Övriga gener associerade med kända tumörsyndrom och en starkt ökad bröstcancerrisk (*TP53, PTEN, CDH1, STK11, NF1*)

Patogena varianter i övriga kända högpenetranta bröstcancerassocierade gen[illegible] ovanliga, och är ofta kopplade till ärftliga cancersyndrom med specifika kän[illegible] ökad genetisk analys har man dock för dessa gener ibland identifierat patoge[illegible] ”bröstcancerfamiljer” som inte uppfyller de klassiska syndromkriterier[illegible] svåra gränsdragningar avseende klinisk handläggning. Tumörspe[illegible]r också osäkra på grund av inklusionsbias och små studier. Vid fynd av pato[illegible] dessa gener ska familjen handläggas vid onkogenetisk mottagning med s[illegible]kring ovanliga cancersyndrom.

Kortfattat har patogena varianter i *TP53* associerats [illegible]yndrom, vilket medför en mycket hög risk för ett flertal tumörformer in[illegible]er. Utöver tidigt insjuknande i (ofta HER2-positiv) premenopausal bröstca[illegible]barkscancer, sarkom och hjärntumörer. Patogena varianter i *TP*[illegible] *novo*, vilket innebär att en individ med *TP53*-mutation kan sakna[illegible]. I den svenska SWEA-studien där familjer med misstänkt bröst- och ägg[illegible]rbjöds paneltestning observerades patogena varianter i *TP53* i 0,57 %[illegible] familjerna (opublicerade resultat). *TP53* ingår i den svenska genpanelen vid[illegible] molekylärgenetisk diagnostik vid misstänkt bröstcancerärftlighet. Det fin[illegible]vensk studie, SVEP53, i vilken man erbjuder individer med en patoge[illegible]rukturerad bilddiagnostisk uppföljning med bl a helkropps-MR.

Patogena varian[illegible]ats till *PTEN* hamartoma tumor syndrome (PHTS) som bland annat inn[illegible]rom. I dessa familjer ses utöver bröstcancer en tydligt ökad risk för s[illegible]lometriecancer, och en mer måttligt ökad risk för koloncancer. Den ova[illegible]ellärt dysplastiskt gangliocytom är i det närmaste patognomon, och det f[illegible]nigna förändringar inkluderande makrocefali, hud- och sl[illegible]och hamartomatösa intestinala polyper [178, 180].

ST[illegible]nedföra Peutz-Jeghers syndrom, där diagnosen ofta ställs utifrån sy[illegible]piska hamartomatösa intestinala polyper (så kallade Peutz-Jegher-polyper) i kc[illegible]mukokutan pigmentering. Det föreligger även en ökad risk för i första hand bröst-, kolorektal-, ventrikel-, pankreas- och (icke epitelial) ovarialcancer samt benigna könssträngstumörer (SCTAT) för kvinnor och Sertolicells-tumörer för män [178, 181].

CDH1-mutationer associeras med förhöjd risk för lobulär bröstcancer och diffus ventrikelcancer [178, 182].

Mutationer i *NF1* kopplas till neurofibromatos typ 1. Detta syndrom medför i allmänhet ett flertal symtom som inte är cancerrelaterade, och handläggning vid särskilt *NF1*-team rekommenderas. Kvinnor med *NF1*-mutation har en förhöjd bröstcancerrisk särskilt i åldersintervallet 30–50 år, och kvinnor och män med mutation har även en risk för bland annat

REMISSVERSION

gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) och maligna perifera nervskidetumörer (MPNST) [178, 183].

I den ovan nämnda SWEA-studien förekom patogena varianter i *PTEN*, *STK11*, och *CDH1* i mycket låg andel av de undersökta familjerna. Generna ingår inte i den svenska genpanelen vid rutinmässig molekylärgenetisk diagnostisk vid misstänkt bröstcancerärftlighet, men kan beställas om den kliniska bilden talar för att syndrom associerat med patogen variant i någon av dessa gener kan förekomma.

10.1.5 Gener associerade med måttligt förhöjd bröstcancerrisk (*ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C* och *RAD51D*, samt vissa definierade varianter i *BRCA1*)

Ett flertal gener har identifierats de senaste åren där patogena varianter[illegible]gt förhöjd risk att insjukna i bröstcancer (genomsnittlig livstidsrisk 20–30[illegible]sa gener är evidensläget fortfarande oklart, och i dagsläget bör flert[illegible] inte ingå i kliniska genpaneler [184, 185]. Avseende generna *ATM*, *BA[illegible]'C* och *RAD51D* föreligger baserat på stora internationella kohortst[illegible]lerar data från mer än 180 000 individer (BRIDGES och CARRIERS, s[illegible]för att med rimlig säkerhet kunna uttala sig om den associerade cancer[illegible]ktat att specifika data om effekt av riktade åtgärder i dessa fall är bristfä[illegible]udierna har utöver insikt om relativa och uppskattade absoluta risker s[illegible]varianter i ett antal gener, även kunnat utesluta kliniskt relevant [illegible]l gener.

Trunkerande patogena varianter i ATM[illegible]AD51C och RAD51D uppvisar en likartad bröstcancerrisk, där livstidsris[illegible]s mutationsbärande kvinnor i genomsnitt uppgår till 20–25 %, m[illegible]vid patogena varianter i CHEK2 något högre än för övriga gener [164, 186-188][illegible]BRCA1/2, PALB2 och andra bröstcancerassocierade gener[illegible]risken av familjebilden (till stor del på grund av samverkande vanliga ger[illegible]NPs), så att en kvinna som har både en stark familjehistoria c[illegible]t i någon av dessa gener kan ha en livstidsrisk för bröstcancer son[illegible]

För kvinnor me[illegible]terozygot bärarskap av den relativt vanligt förekommande founderr[illegible]delC finns evidens talande för en mer allvarlig prognos samt en högre ris[illegible]ancer jämfört med fall som inte bär denna variant [191]. Den absoluta [illegible]röstcancer uppgår dock sannolikt inte till mer än 10–15 % [1[illegible]fall ses homozygot bärarskap av *CHEK2* 1100delC, och risken för kv[illegible]lå sannolikt jämförbar med *BRCA1/2*-mutationsbärare [192].

I d[illegible]nda mycket stora så kallade fall-kontrollstudier värderades den relativa br[illegible]vid varianter i ett stort antal kandidatgener. Studierna bekräftar association med en ökad bröstcancerrisk för *ATM* och *CHEK2*. I den ena, den sk ”BRIDGES-studien” som inkluderar data från mer än 113 000 kvinnor, ses en riskökning för bröstcancer vid trunkerande *CHEK2*-varianter med en OR på 2,54 (95 %CI=2,21-3,91). I samma studie ses en associerad risk vid trunkerande variant i *ATM* med en OR på 2,10 (95 %CI=1,71-2,57). Riskerna synes i första hand kopplade till ER-positiv bröstcancer. I den andra studien, den sk. ”CARRIERS-studien” som inkluderar data från nästan 65 000 kvinnor (fall och kontroller) visar på liknande sätt avseende *CHEK2* en relativ risk om 2,47 (95 % CI = 2,02-3,05) och för *ATM* en OR på 1,82 (95 %CI=1,46-2,27). Även i denna studie synes risken relaterad till ER-positiv bröstcancer.

Avseende patogen variant i *BARD1* ses i BRIDGES en bröstcancerrisk med en OR 2,09 (95 % CI = 1,35-3,23). I CARRIERS var riskökningen endast statistiskt signifikant vid östrogenreceptornegativ bröstcancer: RR = 2,52 (95 % CI = 1,18-5,00), och trippelnegativ bröstcancer: OR=3,18 (95 %CI=1,16-7,42).

RAD51C och *RAD51D* är gener som tidigare framförallt associerats med en ökad risk för ovarialcancer, men där påvisar samma fall-kontrollstudier också en association med en ökad risk för bröstcancer som motsvarar OR för *RAD51C* = 1,93 (95 % CI= 1,20– 3,11) respektive för *RAD51D* 1,80 (95 % CI = 1,11 –2,93) (BRIDGES). I CARRIERS-studien sågs endast en statistiskt signifikant riskökning för ER-negativ bröstcancer som motsvarade [illegible] CI=0,97-4,49) för *RAD51C*, respektive 3,93 (95 % CI=1,40-10,29) avseend[illegible]n i BRIDGES synes associationen i första hand avse östrogenreceptornegativ e[illegible] bröstcancer [186, 187].

De uppskattade bröstcancerriskerna enligt ovan gäller för trunkerande[illegible] Missense-varianter (aminosyrautbyten) är oftast associerade med[illegible]k, något som bland annat visats för den vanligt förekommande *CH*[illegible]Det finns dock undantag från denna regel, och vissa ovanliga missense[illegible]kliniskt signifikant risknivå. *ATM* c.7271T>G, (p.Val242Gly) agerar[illegible]vt, och kvinnliga bärare har en bröstcancerrisk som kan överstiga risk[illegible] [189, 194].

En specifik missense-variant *BRCA1* c.5096G>A[illegible]9Q) har klart lägre risknivåer än andra patogena varianter i *BRCA*[illegible]l kumulativ bröstcancerrisk om 20 % och äggstockscancerrisk om 6 % till[illegible]R1699Q bör därför handläggas som en variant förenad m[illegible]rostcancerrisk, med specifika publicerade rekommendationer för up[illegible]bografi från 40 års ålder och eventuell salpingooforektomi baserat på aktu[illegible] [illegible]

I den svenska SWEA-studien där f[illegible]tänkt bröst- och äggstockscancerärftlighet erbjöds paneltestning observe[illegible]de mutationer i *CHEK2* och *ATM* i 3,4 % respektive 1,7 % av de u[illegible]Missense-varianten ATM c.7271T>G har inte identifierats i Sv[illegible]at). Patogena trunkerande varianter i *BARD1*, *RAD51C* respektive *RAD*[illegible].A-studien i 0,44 %, 0,52 % respektive 0,15 % av de undersökta brö[illegible]*TM, BARD1, CHEK2, RAD51C* och *RAD51D* rekommenderas[illegible]a genpanelen vid rutinmässig molekylärgenetisk diagnostik vid misstänk[illegible]

10.2 Utredning av misstänkt ärftlighet

10.2.1 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos bröstcancerpatienter

Rekommendationer för vilka som bör genomgå cancergenetisk utredning inklusive molekylärgenetisk testning

- Bröstcancer ≤ 40 års ålder.
- Bröstcancer ≤ 50 år, om det i samma släktgren finns minst ett ytterligare fall av bröstcancer hos förstagradssläktingar eller andragradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. Det andra fallet kan också vara äggstocks- eller äggledarcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder), eller pancreascancer.

- Bröstcancer ≤ 60 år, om det i samma släktgren finns minst två ytterligare fall av bröstcancer hos förstagradssläktingar eller andragradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. De andra fallen kan också vara äggstocks- eller äggledarcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder), eller pancreascancer.
- Trippelnegativ bröstcancer oavsett insjuknandeålder.
- Manlig bröstcancer oavsett ålder.
- Äggstockscancer inklusive äggledarcancer och primär peritoneal carcinomatos (icke-borderline) oavsett ålder.
- Kriterier uppfyllda för annat ärftligt syndrom där bröst-/äggstockscan[illegible]itt 10.3.3.
- I fall där positivt utfall av en genetisk analys skulle ha omedelbar betyd[illegible]ing av patient med manifest cancer

10.2.2 Kriterier för utredning av misstänkt ärftlighet hos friska familjemedlemmar

Rekommendationer

- Om en patogen variant (mutation) i *BRCA1, I*[illegible] gen associerad med en starkt förhöjd bröstcancerrisk påvisas i [illegible]da presymtomatisk testning efter noggrann genetisk vägledning[illegible]
- Vid påvisande av patogen variar[illegible] *EK2, RAD51C* och *RAD51D*, vilka är förenade med en måttligt förl[illegible]r erbjudande om presymtomatisk testning förbehållas kvinnlig[illegible]ssocierade cancerfall.

10.2.3 Cancergenetisk utredning

Cancergenetisk [illegible]enuttera individer med en från normalbefolkningen förhöjd cancerr[illegible]iktade åtgärder rekommenderas. Beslut om utökade kontroller utöve[illegible]g och eventuell riskreducerande kirurgi ska baseras på en kvalificerad mu[illegible]ing som inkluderar molekylärgenetisk utredning, eventuell epidemic[illegible]t en tolkning av vilken risk detta medför, samt potentiell nytta för indiv[illegible]

M[illegible]tbedomning: Om individen eller familjen uppfyller kriterier för genetisk an[illegible]tt sådan erbjuds. Genetisk analys ska föregås av tydlig information (g[illegible]g) för att säkerställa att den testade individen förstår aktuella implikationer av te[illegible]g själv och för släkten. Sådan information kan med fördel lämnas i skriftlig fo[illegible]ed att blodprov tas på till exempel bröstkirurgisk eller onkologisk klinik vid behandlingsutredning. Genetisk undersökning ska i dessa fall omfatta *BRCA1* och *BRCA2*, och kan inkludera även andra gener associerade med ökad bröstcancerrisk enligt Tabell 1.

Identifierade varianter graderas enligt en femgradig skala där 5 motsvarar patogen variant (minst 99 % sannolikhet att association med risk föreligger), 4 sannolikt patogen variant (95–99 %), 3 oklar variant (VUS) (5–95 %), 2 sannolikt benign (0,1–5 % sannolikhet) respektive 1 benign (< 0,1 % sannolikhet) [196]. Endast varianter av grad 4–5 kan användas för kliniska beslut. Vid genetisk analys påträffas regelbundet varianter av oklar klinisk signifikans (VUS). Om dessa rapporteras ska det tydligt anges att de inte kan användas för individuell riskvärdering eller

REMISSVERSION

terapibeslut. För att kunna erbjuda en högkvalitativ genetisk analys fordras dels en hög laboratoriemässig kvalitet, dels tillräcklig kompetens att bedöma den kliniska relevansen av påvisade genetiska varianter. Eftersom detektionsmetoderna successivt har förbättrats kan det finnas skäl att upprepa analysen i familjer som genomgått mutationsscreening med äldre tekniker. Om DNA inte är tillgängligt från någon levande familjemedlem som behandlats för cancer kan man överväga att analysera DNA utvunnet från paraffininbäddat material från avliden släkting med en relevant canceranamnes.

Epidemiologisk riskbedömning: I de fall adekvat molekylärgenetisk utredning genomförts är detta i de allra flesta fall tillräckligt vid rutinmässig utredning. Risken för *prim* emellertid hos en bröstfrisk kvinna grovt uppskattas även med hjälp av epid riskmodeller. Om det är aktuellt rekommenderas i första hand CanRisk, https://www.canrisk.org/ Carver, 2021 #2017}, som värderar risk baserat p tumörkarakteristika, molekylärgenetiska analysresultat och icke uppenb r. Modellen är tämligen användarvänlig, men man måste vara medveten d då den används i en situation där diagnoser ej verifierats och i popu som ligger till grund för modellen.

Kontralateral bröstcancer kan uppstå efter suspekt ärftlig eller ar , och det är, i synnerhet ifall man överväger en kontralateral maste ska uppskatta denna sannolikhet, vilket även det kan ske med hjälp av Ca

En annan modell, kallad ”Manchestermodellen” fattning om den framtida bröstcancerrisken efter ett primärt bröstcance n gör två antaganden: man utgår ifrån en årlig grundrisk om 0,5 % tralateral bröstcancer, och att en kvinna i snitt lever till 80 års ålder efte s. För att kalkylera återstående kontralateral bröstcancerrisk i proc ll ålder från 80 och multiplicerar med 0,5 %. Vid patogen variant i e trant bröstcancergen multiplicerar man denna faktor med 4; vid bröstcancer n multiplicerar man med 2, och om den första bröstcancern var endokrint b n kvinnan genomgått ooforektomi före 40 multiplicerar man med 0 terala bröstcancerrisken hos en kvinna med endokrint beha sitiv bröstcancer vid 40 års ålder utan släkthistoria för bröstcancer ska ch till (80–40) * 0,5 * 0,5 = 10 %. Medan en kvinna med ER-negativ brö ler och en syster med bröstcancer får en skattad risk om (80–50) * n är inte prospektivt validerad men kan användas för att få en grov upp terala bröstcancerrisken t ex då en kontralateral mastektomi efterfrå lekylärgenetiskt fynd vid ärftlighetsutredning.

U etisk utredning kan bli någondera av följande:

1. visar en patogen variant (variant av grad 4–5) i en bröstcancergen som är l en ökad risk för att utveckla bröstcancer och eventuellt andra cancerformer. I patogen variant som är förenad med en starkt förhöjd risk kan presymtomatisk testning efter genetisk vägledning erbjudas individer utan cancer. I familjer med patogen variant i gen som är associerad med en måttligt förhöjd risk är presymptomatisk testning inte alltid meningsfull om utfallet inte ändrar den kliniska handläggningen, och bör förbehållas kvinnliga förstagradssläktingar till fall med bröstcancerdiagnos. Fall i enlighet med 1 ska erbjudas remiss till onkogenetisk mottagning.
2. Resultatet visar en variant av oklar signifikans (VUS). Dessa varianter ska inte ligga till grund för beslut om riktade åtgärder, och i dessa fall kan presymtomatisk testning inte

erbjudas, om inte evidensläget för varianten eventuellt ändras. Diskutera vid behov fortsatt handläggning med onkogenetisk mottagning.

3. Screeningen påvisar inte någon avvikelse i bröstcancerassocierad gen. I avsaknad av positivt fynd vid genetisk analys är oftast ingen ytterligare uppföljning nödvändig. Vid behov bedöms den individuella risken med hjälp av epidemiologisk modell. Vid en mycket anmärkningsvärd familjehistoria, i synnerhet om den pekar på att det kan finnas en association till ett känt cancersyndrom (*PTEN, CDH1, STK11* eller *NF1*), rekommenderas kontakt med onkogenetisk mottagning för diskussion och ställningstagande till ytterligare molekylärgenetisk diagnostik.

Presymtomatisk testning: I en familj med en påvisad patogen variant leda[illegible]eller måttligt förhöjd bröstcancerrisk kan tidigare cancerfriska individer efter nog[illegible]etisk vägledning erbjudas sk presymtomatisk testning. Analysen visar om ve[illegible]te bär på den genetiska förändring som medför förhöjd cancerrisk. Om p[illegible]g är möjlig i familjen, är sådan obligat inför riskreducerande kirurgi. [illegible]riant i gen kopplad till en måttligt förhöjd bröstcancerrisk är beslut or[illegible]testning svårare, då positivt fynd inte alltid påverkar den kliniska han[illegible]matisk testning ska ske vid onkogenetisk mottagning.

10.3 Handläggning av personer med patogen variant eller familjärt ökad risk

Rekommendationer för tidigare [illegible]r vid starkt förhöjd risk (inkluderar bärare av patogen v[illegible]*12* och *PALB2.* För *TP53*, se separata dokument, till exem[illegible]se/dokument/riktlinjer/)

Individer som bär en ident[illegible]i *BRCA1*, *BRCA2* eller *PALB2* bör erbjudas möjlighet till klinisk k[illegible]st 74 års ålder:

- Genetisk [illegible]sk mottagning för fördjupad information, och diskussio[illegible]niljen.
- Årlig bild[illegible]1 25 till cirka 74 års ålder, inkluderande bröst-MR upp till cir[illegible]enskapligt underlag ++++ för ökad sensitivitet med MR jmf me[illegible]starkt underlag +++ för att tillägget av MR leder till do[illegible]ammografi). Vid patogen variant i *PALB2* kan eventuellt [illegible]bröst senareläggas något med start från 30 års ålder, men senast 5 år före [illegible]e i familjen. Efter adekvat riskreducerande bröstkirurgi finns det ej belägg [illegible]ortsatta riktade screeningundersökningar (otillräcklig underlag för att [illegible]era riktade screeningundersökningar efter riskreducerande bröstkirurgi).
- [illegible] om möjlighet till riskreducerande mastektomi (starkt vetenskapligt underlag för riskreduktion avseende bröstcancerincidens efter riskreducerande bröstkirurgi ++++).
- Möjlighet att upprätta en individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Sådan kontakt kan initieras vid cirka 30 års ålder.
- Riskreducerande salpingooforektomi rekommenderas hos mutationsbärare enligt följande: *BRCA1* 35-40 års ålder (starkt vetenskapligt underlag ++++ för reduktion av risk att avlida efter riskreducerande salpingoforektomi hos bärare av patogenvariant i *BRCA1*); *BRCA2* 40-50 års ålder (måttligt starkt vetenskapligt underlag +++ för reduktion av risk att avlida

REMISSUTSKICK

efter riskreducerande salpingoforektomi hos bärare av patogen variant i *BRCA2*). Ingreppet kan övervägas även bärare av patogen variant i *PALB2* i första hand efter menopaus, se NVP äggstockscancer för fördjupat resonemang (++).

- Efter riskreducerande salpingooforektomi hos premenopausal kvinna utan tidigare bröstcancerdiagnos rekommenderas HRT (hormonersättning) upp till ungefär 50 års ålder (svagt starkt vetenskapligt underlag ++ avseende avsaknad effekt av HRT på bröstcancerrisk).
- Manliga bärare av mutation i *BRCA2* ska erbjudas prostatacancerscreening från 40 års ålder tills kurativt syftande behandling inte längre skulle vara aktuell vid diag[illegible] prostatacancer (svagt starkt vetenskapligt underlag ++ avseende effek[illegible]v riktad prostatacancerscreening).

Rekommendationer vid måttligt förhöjd risk (baserat på förek[illegible]iant i gen associerad med måttligt förhöjd risk, alternativt kv[illegible] epidemiologisk bas större än 20 % livstidsrisk)

- Regelbunden bilddiagnostik (bröst) från cirka 5 år före[illegible]deålder i familjen eller senast från 40 års ålder upp till cirka 74 års ålder[illegible]ingåldrarna vanligen ske inom ramen för screeningprogram[illegible]t föreslås i dessa fall generellt årlig mammografiundersökning[illegible]) (otillräckligt underlag för evidens för nytta avseende åtgärd ut[illegible]ning +).
- Vid uppföljning före 50 års ålde[illegible]bröst kan man, för ökad sensitivitet, komplettera med till[illegible]gt vetenskapligt underlag för tilläggsnytta av ultraljud till man[illegible](C).
- Vid uppföljning före 40 års [illegible]t att låta intervallet mellan undersökningarna vara ett år.
- För bärare av patogen v[illegible]C och *RAD51D* jämte *BRCA1*-varianten 5096G>A, p.Arg1[illegible]m har nedsatt penetrans kan riskreducerande salpingoo[illegible]lder övervägas, särskilt vid fall av äggstockscancer i familjen ([illegible]lag ökad risk för ovarialcancer för bärare av patogena varianter [illegible]*51D,* svagt vetenskapligt underlag för överlevnadsvinst av riskreduc[illegible]rektomi ++).

Reko[illegible]förhöjd risk (baserat på epidemiologisk riskbedömning, [illegible]ll 20 % livstidsrisk)

- [illegible]ning i populationsprogrammet (starkt vetenskapligt underlag ++++ för [illegible]östcancerspecifik mortalitet hos kvinnor som bjuds in till [illegible]iscreening).

Kunskapsläget och erfarenheten är störst vid riktad uppföljning av individer med patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2*. Aktuella rekommendationer vid uppföljning av kvinnor med starkt förhöjd risk utgår från det som rekommenderas hos *BRCA1/2*-mutationsbärare. Rekommendationer för bärare av mutationer i bröstcancerassocierade gener sammanfattas i tabell 1.

REMISSVERSION

Tabell 1. I tabellen, som är modifierad från NCCN (NCCN Guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1,2022) [198], sammanfattas risknivå avseende cancer för bärare av patogena varianter i andra riskassocierade gener utöver *BRCA1* och *BRCA2*, samt förslag till uppföljning. Dessa har baserats på att det föreligger otillräckligt underlag för att värdera effekten av åtgärder som inte evidensgraderats. Förslagen utgår från aktuell risknivå. Observera att inklusion av en gen i denna lista inte innebär en rekommendation avseende huruvida testning bör utföras.

Gen	Bröstcancerrisk och förslag till uppföljning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
BRCA1	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	
BRCA2	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	Starkt förhöjd risk. För handläggning, se ovan	För
PALB2	Starkt förhöjd risk. Årlig bilddiagnostik inkluderande MR från 30 års ålder. Riskreducerande mastektomi kan övervägas baserat på aktuell släkthistoria.	Förhöjd ovarialcancer generellt, 9 % döttrar t ovarialc	scancer, dock vå som inte i sig nleda riktade tgärder. För ägledning, se NVP bukspottkörtelcancer
TP53	Starkt förhöjd ris bilddiagnostik av års ålder. *TP53*-b möjligt undvi strålning *vid behandling** f åldrar ålder s MR om ucerande edelbar	risk.	Li-Fraumeni syndrom. Handläggning enligt separata guidelines, se www.sfmg.se/dokument/riktlinjer/, i första hand inom ramen för klinisk uppföljningsstudie. *Detta innebär att man bör undvika postoperativ strålbehandling om det kan undvikas till exempel som led i bröstbevarande behandling. Strålbehandling som led i kurativ bröstcancerbehandling bör emellertid ges.
PTEN	Sannolikt starkt förhöjd risk (osäkra riskestimat). Uppföljning med mammografi + MR bröst från 30–35 års ålder, eller 5-10 år före yngsta fallet i familjen. Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi.	Ingen ökad risk.	PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS, Cowdens syndrom). Handläggning enl separata guidelines. Aktuella diagnoser inkluderar: uteruscancer, thyreoideacancer,

REMISSUTKAST

Gen	Bröstcancerrisk och förslag till uppföljning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
			colorectal cancer och njurcancer, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/
CDH1	Sannolikt starkt förhöjd risk för lobulär bröstcancer (osäkra riskestimat). Uppföljning med mammografi + MR bröst från 30 års ålder. Riskreducerande mastektomi kan övervägas baserat på aktuell släkthistoria.	Ingen ökad risk.	Diffus ventrikelcancer. [illegible]
STK11	Sannolikt starkt förhöjd risk (osäkra riskestimat). Uppföljning med MG + MR bröst från 25 års ålder: riskreducerande mastektomi kan eventuellt övervägas baserat på aktuell släkthistoria.	Förhöjd risk [illegible] epitelial äggstock[illegible]	[illegible]ghers syndrom. [illegible]gning enl [illegible] guidelines. Aktuella diagnoser inkluderar: kolorektal cancer, ventrikelcancer, tunntarmscancer, pankreascancer, gynekologisk cancer och testikelcancer. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/
NF1	Sanno[illegible] risk, med e[illegible] främst i[illegible] – [illegible] ra [illegible] [illegible] gning [illegible] lines.	Ingen ökad risk.	Neurofibromatos typ 1. Handläggning enl separata guidelines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/
ATM **(tr[illegible] mutatio[illegible]**	[illegible] höjd risk (ER+ [illegible]). För bröstfriska [illegible] rare av trunkerande [illegible] M föreslås bröstuppföljning i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Ingen ökad risk.	Otillräckliga evidens.
([illegible] [illegible] [illegible] ide mutationer)	Måttligt förhöjd risk (ER+ bröstcancer). Bröstuppföljning föreslås i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Ingen ökad risk.	Lätt förhöjd risk för kolorektalcancer. Ev koloskopikontroller endast utgående från familjehistorien.
BARD1	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer), bröstuppföljning kan övervägas i enlighet med rekommendation	Ingen ökad risk	

Gen	Bröstcancerrisk och förslag till uppföljning	Äggstockscancerrisk, handläggning	Övrig cancerrisk, handläggning
	vid måttligt förhöjd risk, se ovan.		
RAD51C	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer), bröstuppföljning kan övervägas i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Minst 10 % livstidsrisk, riskreducerande salpingooforektomi kan övervägas vid 50-55 års ålder	
RAD51D	Måttligt förhöjd risk (främst ER-negativ bröstcancer), bröstuppföljning kan övervägas i enlighet med rekommendation vid måttligt förhöjd risk, se ovan.	Minst 10 % livstidsrisk, riskreducerande salpingooforektomi kan övervägas vid 50-55 års ålder	

10.3.1 Bilddiagnostik

10.3.1.1 Mammografi

Inbjudan till mammografiscreening av kvinnor i åldern 40-74 år under gynnsamma omständigheter minska bröstcancerdödligheten med 20-30 % [78, 199] (Starkt vetenskapligt underlag ++++). Det är oklart om detta gäller kvinnor med en ärftligt ökad risk, i synnerhet när de undersöks [illegible] sensitiviteten hos mammografi generellt sett är lägre [200]. Den mammografiska sensitiviteten hos bärare av patogen variant i *BRCA1*- och *BRCA2* är inte högre än hos [illegible] en det faktum att premenopausala kvinnor generellt sett har täta bröst [illegible] screening av kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk, särskilt för dem under 40 [illegible].

10.3.1.2 Ultraljud och magnetresonanstomografi

Ultraljudundersökning som komplement till mammografiscreening medför en något ökad sensitivitet när det gäller bröstcancer, framför allt hos kvinnor med mammografiskt täta bröst [200, 204] (Måttligt starkt underlag +++). Ett antal studier av magnetresonanstomografi (MR) talar för att [illegible] i en markant ökad sensitivitet avseende bröstcancer i jämförelse med andra [illegible] hos yngre kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk, men specificiteten är lägre (Starkt vetenskapligt underlag ++++). Randomiserade data från mutationsbärare saknas, och sådana kommer knappast att kunna genomföras [205]. Av redovisade cancerfynd i dessa studier [illegible] eten diagnostiserats i stadium 0 eller 1 [206-211], och i en icke-randomiserad jämförande studie observerades att kvinnor med ärftlig risk som undersöktes med MR i tillägg till MG hade 70 % lägre risk att diagnostiseras med bröstcancer i stadium 2 eller högre [212] (Måttligt starkt underlag +++). För review, se Warner 2018.

10.3.2 Screening för annan cancer associerad med BRCA1 respektive BRCA2

Det saknas stöd för att ovarialcancerscreeningundersökningar av *BRCA1/2*-bärare reducerar dödligheten i äggstockscancer (Otillräckligt vetenskapligt underlag för nytta av screeningundersökningar) [213, 214], och i detta vårdprogram rekommenderas i första hand riskreducerande salpingooforektomi för *BRCA1*- och *BRCA2*-bärare efter avslutad reproduktion (Starkt vetenskapligt underlag ++++ för dödlighetsreduktion). Se även nationellt vårdprogram för äggstockscancer, epitelial Nationellt vårdprogram för äggstockscancer.

En nyligen publicerad metaanalys anger att män med mutation i *BRCA1* och ökad risk för prostatacancer, vilket i första hand beror på en ökad risk associerat r varianter i *BRCA2*. Ett flertal studier bekräftar att män med *BRCA2*-mutati l risk avseende i synnerhet tidigt prostatacancerinsjuknande jämfört med an vetenskapligt underlag ++++ för ökad risk för tidigt debuterande pro ?-mutation) [215-217]. Det vetenskapliga underlaget avseende *BR* are (otillräckligt medicinskt underlag för ökad risk för prostatacance tion) [218]. Män med *BRCA2*-mutation ska i enlighet med Nationellt vå rostatacancer rekommenderas PSA-screening från 40 års ålder, se Nationell för prostatacancer [219].

En ökad risk för pancreascancer är beskriven variant i *BRCA2* [175], den absoluta risken är dock låg, och nytta av scree blerade vid denna [220] (se nationella vårdprogrammet för pancre hoser.

10.3.3 Riskreducerande kirurgi

Vid riskreducerande eller profylak PM) genomförs vanligen en omedelbar rekonstruktion. Risken för br erad till bland annat bröstkörtelmassan, och retrospektiva och prospe man vid profylaktisk mastektomi hos friska kvinnor reducerar bröst minst 90 %. Detta gäller både *BRCA1*- och *BRCA2*-bärare liksom ir niologisk grund definierad riskökning [222-225] (Starkt vetenskapligt ur de reduktion av bröstcancerincidens hos bärare av patogen variant). Det sa kvinnor med patogena varianter i andra bröstcancergener, men det tro att den riskreducerande effekten skulle avvika i dessa fall. Effekten cifik och total överlevnad är oklar (otillräcklig vetenskaplig evidens f [226]. En riskreducerande mastektomi med omedelbar re dicinskt motiverad åtgärd för kvinnor som har en starkt ökad br pel mutationsbärare *BRCA1*, *BRCA2, PALB2* och *TP53*) och som så ty derlag för att rekommendera detta saknas för individer med en måttligt förhöjd br ör detaljer kring rekonstruktion i samband med riskreducerande kirurgi, se avsnitt 15.8 Rekonstruktiv kirurgi.

10.3.4 Medicinsk prevention med tamoxifen och aromatashämmare av bröst- och ovarialcancer

Selektiva östrogenreceptormodulerare ses i en stor metaanalys inkluderande över 83 000 bröstcancerfriska kvinnor med normal till måttligt ökad risk för sjukdomen reducera risken att insjukna i bröstcancer med 38 % (HR = 0,62 95 % CI = 0,56–0,69) [63]. Även aromatashämmare har studerats i en stor metaanalys och ses reducera incidensen av hormonreceptorpositiv

bröstcancer med 53 % (HR 0,468 95 % CI = 0,346–0,634) [227] (Starkt vetenskapligt underlag för reducerad cancerincidens++++). Data på överlevnad saknas emellertid och antalet individer som måste behandlas för att förebygga ett fall av bröstcancer var stort i den förra metaanalysen (Number needed to treat = 42) (Otillräckligt vetenskapligt underlag för nytta i form av dödlighetesreduktion). För individer med patogena varianter i *BRCA1* eller *BRCA2* saknas specifika data som ges stöd för en rimlig nytto-riskrelation vid denna typ av kemoprevention (Otillräckligt vetenskapligt underlag för nytta av kemoprevention hos *BRCA1/2*-bärare).

P-piller-bruk har en skyddande effekt på ovarialcancerinsjuknande i en för ärftlighet oselekterad population vilket visas i en metaanalys av epidemiologiska studier som inklu[illegible] ovarialcancerfall och 87 303 kontroller. Effekten av 5 års bruk var en 29 % [illegible] CI = 23–34 %) av ovarialcancerincidensen under de närmaste 10 åren efter avslut[illegible]28]. En metaanalys av sex studier som inkluderade högriskindivider (*BRCA*-bära[illegible]med hög risk baserat på familjehistoria) visade ett liknande resultat [229], m[illegible]n 42 % (OR = 0,58 95 % CI = 0,46–0,53). (Starkt vetenskapligt underlag fö[illegible] ovarialcancerincidens efter p-pillerbruk ++++). Det ska påpeka[illegible]metaanalys såg en icke-signifikant relativ riskökning avseende bröstcancerrisk [illegible]1 95 % CI = 0,93–1,58).

10.4 Handläggning av bröstcancerpatienter med patogen variant i högpenetrant bröstcancergen

10.4.1 Riskreducerande kirurgi

Rekommendationer för indiv[illegible]ıcerdiagnos

- I samband med bröstca[illegible]kvinna med patogen variant i *BRCA1, BRCA2, PALB2* eller annan hö[illegible]ancergen: Information om möjlighet till mastektomi som a[illegible]rande behandling.
- Kvinna m[illegible]nt bröstcancergen efter tidigare bröstcancerdiagnos: Möjlighet[illegible]teral) mastektomi med omedelbar rekonstruktion (+++).
- Liksom f[illegible]rfriska gäller efter kurativ bröstcancerbehandling: Ris[illegible]orektomi rekommenderas för kvinnliga *BRCA1*- och *BRCA2*-mu[illegible]ad reproduktion, vid *BRCA1*-mutation vid cirka 35–40 års ål[illegible]mutation vid cirka 40–50 års ålder (+++). Överväg [illegible]lpingooforektomi vid *PALB2*, vid 50-55 års ålder, särskilt vid fall av [illegible]familjen (+).

10.4.1.1 Kontralateral riskreducerande mastektomi vid primär bröstcancer

Bärare av patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* (liksom *PALB2* och *TP53* där dock det vetenskapliga underlaget är svagare):
Vid kontralateral mastektomi (kontralateral profylaktisk mastektomi, kPM), hos kvinnor som tidigare opererats för bröstcancer ser man på samma sätt relativa riskreduktioner avseende bröstcancerincidens på minst 90 % (Starkt vetenskapligt underlag ++++) [230, 231]. Vid kPM efter tidigare bröstcancerinsjuknande hos *BRCA1/2*-bärare finns prospektiva och retrospektiva kohortstudier som talar för en signifikant överlevnadsvinst av ingreppet. En kanadensisk studie

av bröstcancerfall i stadium 1–2 visar en riskreduktion avseende total överlevnad motsvarande en HR för total överlevnad på 0,52 (95 % CI = 0,29–0,93), och en skillnad i absoluta tal efter 20 år på 21 %-enheter. Andelen riskreducerande salpingooforektomier var högre bland de som genomgick kPM (72 vs. 42 %) men föll inte ut prognostiskt i multivariatanalys. En prospektiv holländsk studie som framför allt inkluderar patienter i stadium 0–2 visar på ett HR för totalöverlevnad på 0,49 (95 % CI = 0,29–0,82) och en absolut effekt efter 15 år om 12 %-enheter. Andelen patienter som genomgått riskreducerande salpingooforektomi var högre bland de som genomgick kPM, men antalet fall av ovarialcancer var lågt i båda grupperna (2 vs. 4 %). Antalet kontralaterala bröstcancerinsjuknanden var 2 % bland de kontralateralt opererade vs. 19 % för de som inte genomgått ingreppet. Dessa fynd får stöd även i en syster[illegible]g av publicerade observationella studier [232]. Det finns alltså underlag att betrak[illegible]t i *BRCA1* och *BRCA2* som en prediktiv faktor för nytta avseende total överle[illegible]teral riskreducerande mastektomi. (Måttligt vetenskapligt underlag +++ för[illegible] av kontralateral riskreducerande mastektomi efter *BRCA*-associerad brös[illegible]

Individer med negativ molekylärgenetisk undersökning av[illegible]nade med en kraftigt förhöjd bröstcancerrisk

Bortsett från individer med mutation i högpenetranta bröstc[illegible]s det evidens att fastställa en risknivå vid vilken en kontralateral mastektomi[illegible]d. Vid en eventuell sådan bedömning måste utöver den aktuella kontrala[illegible]nitt 10.3.5 ovan), även prognosen avseende den diagnostiserade bröst[illegible]ervägande majoriteten av fall av sporadisk bröstcancer saknas indikatio[illegible]avlägsnande av bröstvävnad i syfte att öka den bröstcancerspecifika [illegible]en sådan frågeställning uppkommer ska sannolikheten för mu[illegible]*12* och andra högpenetranta bröstcancergener bedömas, och muta[illegible]om indikation för testning föreligger. För bärare av patogen t[illegible]*, BARD1, CHEK2, RAD51C* och *RAD51D* saknas specifik evidens [illegible]e kontralateral riskreducerande bröstkirurgi, men kan på en individuell bas[illegible]n sådan åtgärd övervägs ska faktorer som förekomst av bilateral sjukdo[illegible] tidigt insjuknande i familjen vägas in i bedömningen (svagt vete[illegible]ag +).

I fall som är neg[illegible]sk undersökning ska bedömning underställas multidisciplinär[illegible]beaktande av till exempel Manchestermodellen, CanRisk eller annan obje[illegible]prognosen efter tidigare cancerdiagnos.

10.4.1.2 Bröstbevarande kirurgi vs. mastektomi vid ärftlig bröstcancer

M[illegible] översikt att kvinnor opererade med bröstbevarande kirurgi i samband m[illegible]d bröstcancer har en drygt fyra gånger högre risk att insjukna i återfall i sa[illegible]ört med kvinnor med sporadisk bröstcancer (HR = 4,54 95 % CI=2,77-7,42). D[illegible]n motsvarande skillnad relaterat till kirurgisk strategi i det cancerdrabbade br[illegible]kontralateralt insjuknande, återfallsfri överlevnad och total överlevnad [233]. De absoluta risknivåerna har efter 10 år redovisats ligga på mellan 12 och 41 % vilket kan jämföras med 4–24 % hos sporadiska kontroller. [234]. Genomgången strålbehandling kan påverka de tekniska förutsättningarna för genomförande av implantatbaserad rekonstruktion efter en framtida mastektomi. Mastektomi som alternativ till bröstbevarande behandling kan innebära att man vid lymfkörtelnegativ sjukdom kan undvika postoperativ strålbehandling och på så sätt underlätta genomförandet av bröstrekonstruktion.

10.4.1.3 Riskreducerande salpingooforektomi i samband med ärftlig bröstcancerrisk

Riskreducerande salpingooforektomi hos tidigare bröstfriska En riskreducerande salpingooforektomi (SOE) minskar effektivt risken för att insjukna i äggstockscancer [214, 235, 236] (Starkt vetenskapligt underlag ++++ för reduktion av risk att insjukna i ovarialcancer efter riskreducerande salpingooforektomi). Efter en sådan operation kvarstår dock en viss risk att drabbas av primär peritoneal karcinomatos. I en studie inträffade detta i 4–5 % av fallen efter 20 års uppföljning [237], i en annan i 1,2 % respektive 1,8 % av fallen efter cirka 4 års uppföljning hos *BRCA1*-mutationsbärare utan respektive med tidigare bröstcancerdiagnos. Detta kan jämföras med en äggstockscancerincidens under motsvarande uppföljningstid [illegible] hos dem som inte opererats [225]. Vid riskreducerande operation är det av störs[illegible]rna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för tumörutvecklingen [238[illegible] patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* samt potentiella bärare (icke-testade [illegible]gar till identifierade bärare) bör ha en regelbunden gynekologisk kontakt, d[illegible]s årligen. Syftet är bland annat att kunna föra en diskussion om framtida[illegible]gi och finna en lämplig tidpunkt för ingreppet. En profylaktisk salp[illegible]or utföras laparoskopiskt och av en van gynekologisk kirurg som är väl för[illegible]ckscancer. Hela ovariet inklusive hilus och äggledare ska avlägsnas. No[illegible]k analys med seriesnittning ska utföras. Cirka 5 % ockult cancer, så kallad [illegible]raepithelial Carcinoma (STIC) har påvisats hos *BRCA*-mutation[illegible]usk kirurgi [236, 238-240]. En prospektiv kohortstudie som inkluderade s[illegible]utationsbärare i Europa och Nordamerika visade att de som genomgå[illegible]alpingooforektomi hade en signifikant lägre dödlighet i såväl äggstocksca[illegible] 0,06–0,80) som bröstcancer (HR 0,44, 95 % CI 0,26–0,76) som av[illegible] (HR 0,40, 95 % CI 0,26–0,61) [225]. Mycket likartade resultat ses i er[illegible]ortstudie inkluderande 3936 cancerfriska *BRCA*-mutationsbärare f[illegible]Europa [236]. En metaanalys ger en sammanslagen effekt som motsvar[illegible]tsreduktion (RR=0,35; 95 %CI=0,19-0,64). Slutligen visar en Cochrane g[illegible]nande effekt avseende överlevnad efter en riskreducerande salpingooforek[illegible]å data från 3 studier och 2548 kvinnor med *BRCA1* eller *BRCA2* mutation: H[illegible]0,19-0,54; P<0,001) [241, 242] (Starkt vetenskapligt underlag ++++ [illegible]gstockscancerincidens, Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++ a[illegible]duktion).

I den ovan näm[illegible]ordamerika och Europa sågs ingen effekt avseende reducerad bröstcan[illegible]n tagit bort äggstockarna efter 50 års ålder (HR 1,36, 95 % CI 0,26–7,0[illegible]rad bröstcancerrisk i gruppen som opererats med SOE före 50 års ålder[illegible]–0,82). En studie som inkluderade 3722 mutationsbärare (*B*[illegible]gs endast en effekt av ooforektomi på bröstcancerrisken hos *BRCA2*-m[illegible]0 år (HR = 0,18 95 % CI = 0,05–0,63), däremot ingen signifikant effekt hc[illegible]tionsbärare (0,79 95 % CI = 0,55–1,13) [241, 243].

Ti[illegible]a kvinnor som genomgått riskreducerande salpingooforektomi premenopausalt bör efter ingreppet erbjudas hormonersättning i syfte att lindra klimakteriella symtom, till exempel fram till 50 års ålder, utan att detta tycks påverka bröstcancerrisken på ett tydligt negativt sätt (svagt vetenskapligt underlag ++ avseende avsaknad effekt av HRT på bröstcancerrisk) [244].

Riskreducerande salpingooforektomi efter tidigare bröstcancerdiagnos I en prospektiv kohortstudie som inkluderade sammanlagt 2561 tidigare bröstcancerpatienter som var bärare av patogena varianter i *BRCA1*- och *BRCA2* observerades efter en uppföljning om cirka 5 år en reduktion avseende dödlighet motsvarande en HR på 0,32 (95 % CI = 0,26–0,39) (Starkt vetenskapligt underlag för reduktion av dödlighet efter riskreducerande salpingooforektomi hos

patient med tidigare *BRCA*-associerad bröstcancer [225]. En systematisk översikt och metaanalys som inkluderade ovanstående studie, men även ytterligare tre observationsstudier anger en relativ reduktion i mortalitet oavsett orsak som motsvarar en 57 % reduktion (RR = 0,43; 95 %CI=0,32.0,59) [241].

10.4.2 Medicinsk behandling

Rekommendationer

För patienter med metastatisk *BRCA1/2*-associerad bröstcancer bör par[illegible] platinum–baserad cytostatikabehandling erbjudas som ett tidigt behandlin[illegible]+) (starkt vetenskapligt stöd för behandling med parphämmare snarare än a[illegible] kemoterapi med vinorelbin, capecitabin eller eribulin +++), avsakn[illegible] tilläggsnytta avseende progressionsfri överlevnad vid i jämförelsen i[illegible]um.

BRCA1/2-associerad bröstcancer kännetecknas av en nedsa[illegible]NA-reparation, framför allt av den viktiga mekanism som hanterar uppkomi[illegible]brott på DNA som kallas homolog rekombination. PARP är en grupp p[illegible]verkade i cellernas reparation av enkelsträngbrott på DNA, vilket gör d[illegible]ltavla för riktad medicinsk behandling vid *BRCA1/2*-associer[illegible]an har i experimentella modeller hos *BRCA*-defekta cancerceller obs[illegible]d behandling med inhibitorer av PARP och platinum-baserad cytost[illegible]data från två randomiserade fas-3 studier studier som bekräftar en klin[illegible]behandling med parphämmare jämfört med annan icke-platinumbase[illegible]enter med metastatisk *BRCA*-associerad bröstcancer. Dessa två s[illegible]arib respektive talazoparib. I den sk Olympiadstudien jämfördes b[illegible]laparib till patienter i första eller andra linjens behandling vid metastatisk H[illegible]*CA*-associerad bröstcancer med annan icke-platinumbaserad cytosta[illegible]in eller capecitabin) (N=302). Progressionsfri överlevnad upp[illegible]l 4,2 månader och bland de olaparibbehandlade till 7,0 månader, vilket[illegible],58 (95 % CI: 0,43-0,80) för progressionfri överlevnad eller död. I en s[illegible]s en total överlevnad för olaparibarmen på 19,3 månader vilket int[illegible]n de 17,1 månader som observerades i kontrollarmen (HR för död = 0,[illegible]47]. Resultatet i en studie kallad EMBRCA där man utvärderade talazopar[illegible]A randomiserades 431 patienter med generaliserad *BRCA*-as[illegible]nellan talazoparib och annan icke-platinumbaserad cytostatika (v[illegible]ncitabin eller capecitabin), Progressionsfri överlevnad uppmättes i kc[illegible]nader och bland de olaparibbehandlade till 8,6 månader, vilket m[illegible]t på 0,54 (95 % CI: 0,41-0,71) för progressionfri överlevnad eller död. I en se[illegible]g av studien har totalöverlevnaden redovisats. Överlevnaden i talazoparibarmen var i median 19,3 månader och i kontrollarmen 19,5 månader (HR för död = 0,85 95 % CI = 0,67-1,1) [248]. Ett tredje preparat, veliparib har studerats i den så kallade BROCADE 3 studien där 513 BRCA-mutationsbärare med manifest cancer randomiserades 2:1 mellan en behandlingsarm som bestod av karboplatin och paklitaxel +/- per oral behandling med parphämmaren veliparib/placebo. Efter drygt 35 månaders uppföljning var utfallet avseende progressionsfri överlevnad 14,5 månader i veliparibarmen mot 12,6 månader i placeboarmen (HR = 0,71; 95 % CI = 0,57–0,88). Efter en initial behandlingsperiod med kombinerat intravenös och per oral behandling fortsatte man med tablettbehandling, det är noterbart att andelen

progressionsfria framför allt skiljer sig mellan behandlingsarmarna vid den tidpunkt då man övergått från intravenös behandling till fortsatt per oral behandling [247].

Avseende platinum-baserad cytostatikabehandling finns studier där man värderat andelen patologisk komplett remission efter preoperativ kemoterapi vid tidig *BRCA1/2*-associerad bröstcancer [249, 250]. Det saknas konklusiva data på effekten avseende utfallet på återfallsfri och total överlevnad för tillägget av platinum till konventionell cytostatikabehandling vid *BRCA*-associerad bröstcancer (Otillräckligt vetenskapligt underlag för effekt på återfallsfri och total överlevnad för tillägget av platinum i adjuvant situation). En kontrollerad randomiserad studie talar för att den objektiva responsen vid behandling av metastatisk sjukdom [illegible] a linjen hos *BRCA1/2*-mutationsbärare med så kallad trippelnegativ sjukdom [illegible] karboplatin- än docetaxelbehandling [251].

Det kan baserat på dessa resultat rekommenderas att patienter med m[illegible] associerad bröstcancer erbjuds platinum eller parphämmare som ett ti[illegible]tiv (Måttligt starkt vetenskapligt underlag för platinumbehandling v[illegible] associerad bröstcancer ++; respektive Starkt vetenskapligt unde[illegible]are vid metastatisk BRCA1/2-associerad bröstcancer +++).

I den randomiserade placebokontrollerade Olympiastudien s[illegible]snyttan av ett års adjuvant olaparib till patienter som avslutat gängse n[illegible]erapi vid *BRCA1*- eller *BRCA2*-associerad tidig bröstcancer. Studien inklud[illegible]trippelnegativ bröstcancerstadium 2-3 som erhållit adjuvant [illegible] patienter med trippelnegativ bröstcancer som efter preoperativ kemoterap[illegible]isiv cancer i operationspreparatet. Vid östrogenrec[illegible]ativ bröstcancer inkluderades patienter efter adjuvant kemoterapi m[illegible]tiva axillkörtlar respektive patienter som vid evaluering efter preoperati[illegible]atologisk komplett remission och vid värdering med CPS+EG hade [illegible]t 3 poäng. Studien var positiv och redovisade efter en medianuppföljning p[illegible]nvasionsfri sjukdomsöverlevnad i olaparib-armen vs. 77,1 % i placebo-arme[illegible]n HR på 0,58 (95 % CI: 0,41-0,82). Ett lägre antal dödsfall konstaterades i [illegible]. 86), motsvarande en HR på 0,68 (95 %CI 0,44-1,05). I studien [illegible] oväntade biverkningar av olaparib (Starkt vetenskapligt underlag för pa[illegible]BRCA1/2-associerad bröstcancer ++++) [252].

REMISSVERSION

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens (MDK)

Sammanfattning och rekommendationer

- Alla patienter med primär bröstcancer ska diskuteras både preoperativ[illegible]ivt på en multidisciplinär konferens (+) (A).
- Viktigt att de multidisciplinära konferenserna journalföres patien[illegible]g dokumentation av de som närvarat samt deras yrkestitel v[illegible]igt nedanstående beskrivning. Dessa uppgifter skall också [illegible]nas journalsystem för varje konferens.
- Patienter med återfall av bröstcancer bör också diskut[illegible]renser av handläggande klinik, oftast onkologkliniker (+[illegible]

11.1 Sammansättning av det multidisciplinära teamet

Dessa multidisciplinära team bör best[illegible]l kunskap om och fokus på bröstcancer, onkolog med speciell kur[illegible]bröstcancer, bröstradiolog samt morfolog-cytolog och/eller patolo[illegible]arenhet och kunskap om morfologisk biopsidiagnostik och diagnostik[illegible]ationspreparaten. Utöver detta ska kontaktsjuksköterska närvara[illegible]. Det är viktigt att det vid varje sjukhus finns rutiner för att säkerställa[illegible]vid den multidisciplinära konferensen genomförs inom den tidsra[illegible]

11.2 Vilka patienter bör diskuteras?

Varje pat[illegible]lring i bröstet blir föremål för denna typ av konferens. Det är alltså inte[illegible]ara diskutera vissa patienter med kanske mer komplexa fr[illegible]rincip varje patient ska dras och diskuteras i plenum för att få en dy[illegible]nefattande olika kompetenser. Denna diskussion bör alltså ske både pre- oc[illegible]Som ett exempel på värdet med multidisciplinär konferens kan anges att för pa[illegible]örer som formellt är operabla, men som visar sig ha biologiska egenskaper som gö[illegible]r behandling står som en naturlig strategi, är det av vikt att konferensen tillsammans planerar för att indikera och markera tumörområdet inför den preoperativa medicinska behandlingen. På så sätt blir den efterföljande kirurgin optimal och i förekommande fall kan den genomföras med bröstbevarande kirurgi.

11.3 Vilka återfall bör diskuteras?

Varje patient med återfall av bröstcancer bör diskuteras på interna konferenser på den klinik som handhar behandlingen av återfall av bröstcancer, i närvaro av kliniker och sjuksköterskor. Oftast

sker detta på onkologkliniker. I förekommande fall kan det vara av värde att även diskutera dessa patienter i en multidisciplinär konferens. Detta bör absolut göras om någon typ av kirurgi är tänkt i samband med medicinsk behandling och strålbehandling. Vid mer komplexa psykosociala frågeställningar ska denna kompetens adderas till teamet.

11.4 Kunskapsläge

Multidisciplinär konferens för primär bröstcancerbehandling etablerades för mer än 35 år sedan i vissa delar av Sverige, och med tiden har den etablerats på allt fler sjukhus som behandlar bröstcancer.

Det finns litteraturdokumentation, oaktat med låg evidens, som visar en förl
95 % KI 0,75–0,94) överlevnad om patienten handläggs på en multidisciplin lare
finns det, med låg evidensstyrka, dokumentation från litteraturen som
patienttillfredsställelse när det gäller delaktighet i behandlingsbeslut, oc lir
mer optimala. Även i det fallet är evidensstyrkan låg [253-258].

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Preoperativ tilläggsbehandling

Sammanfattning

- Preoperativ cytostatikabehandling respektive endokrin behandling är s[illegible]ng för patienter med primärt inoperabel bröstcancer (++++).
- Preoperativ cytostatikabehandling av operabla cancrar ger likvärdig öv[illegible] postoperativ cytostatikabehandling men ökar möjligheten till br[illegible] (++++).
- Patologiskt komplett remission (pCR) predikterar förläng[illegible]cancern är mest uttalad för patienter med tumörer som är HER2-pos[illegible]negativa), trippelnegativa och ER-positiva grad 3 (+++).
- En subgruppsanalys av en randomiserad studie har vis[illegible]kdomsfri överlevnad vid remissionsstyrd behandling, det vill säga by[illegible]utebliven tidig remission och förlängd standardbehandling vid[illegible]).
- En randomiserad studie har visat totalö[illegible]postoperativ kapecitabin till de som inte fått pCR efter standard preop[illegible]).
- En randomiserad studie har visa[illegible]med postoperativ trastuzumab-emtansin till patienter med HEI[illegible]n inte fått pCR efter preoperativ anti-HER2-riktad behandlin[illegible]g (+++).
- Cytostatika tillsammans med[illegible]d dubbelblockad (pertuzumab plus trastuzumab) ger tydlig[illegible]pCR jämfört med cytostatika plus trastuzumab (+++).
- Aromatashämmare[illegible]tamoxifen som preoperativ/primär behandling av postmen[illegible]-positiv tumör (+++).

12.1 Indikationer för preoperativ behandling

12.1.1 Lokalt avancerad bröstcancer (LABC)

[illegible]:

- [illegible]ed lokalt avancerad bröstcancer eller tekniskt operabel bröstcancer som är aktuell för preoperativ behandling, ska bedömas av både onkolog och kirurg och också diskuteras på en multidisciplinär konferens (A).
- Patienter med lokalt avancerad sjukdom bör alltid, om det allmänna hälsotillståndet tillåter, erbjudas preoperativ cytostatikabehandling, i förekommande fall med anti-HER2-mediciner respektive endokrin behandling på basen av tumörens egenskaper (A).

Preoperativ behandling rekommenderas alltid till patienter med lokalt avancerad/primärt inoperabla tumörer, det vill säga T3-/T4-tumörer, eller patienter med fixerade

REMISSVERSION

axillymfkörtelmetastaser eller parasternala eller supraklavikulära metastaser. Tack vare mammografiscreening har endast några procent av patienterna med primär bröstcancer i Sverige en lokalt avancerad sjukdom. I länder utan mammografiscreening är dessa siffror väsentligt högre. Om det allmänna hälsotillståndet tillåter ska patienterna rekommenderas en behandling som består av preoperativ cytostatikabehandling, kirurgi och lokoregional strålbehandling. Kvinnor med en ER-positiv tumör ska rekommenderas efterföljande endokrin behandling, och anti-HER2-riktad behandling ska ges till kvinnor vars tumör överuttrycker eller uppvisar amplifiering av HER2. Det saknas till stor del moderna randomiserade studier av god kvalitet på lokalt avancerad bröstcancer, men i äldre studier anges ungefär 70 % lokal kontroll och en 5- och 10-årsöverlevnad på 30–40 % [259]. Motsvarande 5-årsöverlevnad utan syst[illegible]r rapporterats vara 3,5–15 % [259].

12.1.2 Operabel bröstcancer i stadium 2–3

Rekommendationer

- För patienter med operabel bröstcancer större än 2 cm [illegible]ifierade med mellannålsbiopsi som gör att postoperativ tilläggsbeha[illegible]statika under alla omständigheter kommer att erbjudas (till exem[illegible]och trippelnegativa tumörer > 2 cm och eller med verifierat primä[illegible]en), är preoperativ behandling förstahandsförslaget och rin[illegible]ativ (A).

I en Cochraneöversikt [260] som omf[illegible]e studier av 5 500 kvinnor med operabel bröstcancer som fick preope[illegible]: man inte påvisa någon skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total [illegible]n behandlingen gavs preoperativt eller postoperativt (+). Andelen so[illegible]stektomi var mindre efter preoperativ behandling med en relativ risl[illegible]KI 0,67–0,75). Detta motsvarande drygt 16 % färre mastektomier efter preoperat[illegible]handling. Antalet lokoregionala återfall var dock signifikant fler för dem s[illegible]behandling (RR 1,21, 95 % KI 1,02–1,43, p = 0,03). Om man exkluc[illegible]i inte var obligatoriskt visar kvarvarande 8 studier inte någon statistisk[illegible]ellan preoperativ och postoperativ behandling (HR 1,12, 95 % KI 0,92–1[illegible] bekräftas kunskapen att patologiskt komplett remission är korrelera[illegible]levnad (HR 0,48, 95 % KI 0,33–0,69). Sju av studierna rapporte[illegible]otoxicitet var ovanligare bland dem som behandlats preopera[illegible]r leukopeni, neutropeni och infektioner.

E[illegible]lists´ Collaborative Group (EBCTCG) har analyserat individdata från 10[illegible]r (av totalt 16), motsvarande 91 % (4 756 av 5 250) av alla randomiserade pa[illegible]ngtidsuppföljning presenteras på patienter som inkluderades mellan 1983 och 20[illegible]rativ cytostatikabehandling jämfört med samma regim postoperativt så ökade frekvensen möjligen till bröstbevarande kirurgi från 49 % till 65 %. [261]. Av de som randomiserades till preoperativ behandling hade 69 % en registrerad remission, partiell eller kliniskt komplett remission. Man noterade en högre frekvens av lokala återfall efter 15 år för de preoperativt behandlade, 21,4 %, visavi 15,9 % för de postoperativt behandlade (HR 1,37, 95 % KI 1,17–1,61, p = 0,0001) [261]. Notabelt och mycket viktigt: man såg inte någon ökad frekvens av fjärrmetastaser efter 15 år (38,2 vs 38 %, HR 1,02, 95 % KI 0,92–1,14, p = 0,66), inte heller någon ökad bröstcancerdödlighet (34,4 vs 33,7 %, HR 1,06, 95 % KI 0,95–1,18, p = 0,31) eller död oberoende av orsak (40,9 vs 41,2 %, HR 1,04, 95 % KI 0,94–1,15, p = 0,45) för preoperativ behandling visavi postoperativ behandling. Dessa fynd borde utgöra ytterligare dokumentation av

REMISSVERSION

säkerheten för preoperativ behandling. För framtiden har man potentialen att kunna byta behandling alternativt erbjuda ytterligare postoperativ behandling (se nedan) för de som inte responderar – det är inte möjligt för de postoperativt behandlade.

I senaste S:t Gallen konsensus-dokumentet [262] rekommenderas preoperativ cytostatikabehandling vid alla HER2-positiva och trippelnegativa tumörer ≥ St 2A (> 20 mm och eller med verifierat primär spridning till axillen). För de HER2-positiva med ökad risk rekommenderas dubbel anti-HER2-riktad blockad med trastuzumab och pertuzumab i tillägg till preoperativa cytostatika [262].

12.2 Allmänna principer för preoperativ behandling

12.2.1 Innan start av preoperativ behandling

Rekommendationer

- Bedömningen ska göras tillsammans med patienten oc[illegible] möjliga behandlingsbeslut för den enskilda patienten. Det är e[illegible] invasivitet med histologisk undersökning av en mellannåls- ell[illegible] utnyttja biopsin för att göra en marköranalys av ER, PR, HER2 oc[illegible] är avgörande för att den medicinska behandlingen ska kunna op[illegible]
- Tumörområdet bör indikeras av bröstra[illegible] av ”markör”.
- Behandling av axillen i samband[illegible] gsbehandling diskuteras i kapitel 13 Kirurgisk behandling.

Mellan- eller grovnålsbiopsi ska all[illegible] preoperativ behandling, för att dels säkerställa invasivitet, dels fastställa tum[illegible] us (ER, PR, HER2, Ki67) i den invasiva portionen. I behandlingen av tumöı[illegible] itet (IHC 3+/FISH-amplifiering) ska det specifikt anti-HER2-rikta[illegible] oområdet bör indikeras av bröstradiolog med någon typ av ”markör” [illegible] ıa följa tumörremissionen på bilddiagnostik eftersom de ibland går helt i[illegible] kunna genomföra bröstbevarande kirurgi efter den preoperativa be[illegible] att patolog ska kunna identifiera området som varit tumörbä[illegible] ktigt hos de patienter som haft en mycket god behandli[illegible] ett remission).

12.2.2 Täta remissionsbedömningar under preoperativ behandling

[illegible]tioner

- Täta remissionsbedömningar, givetvis inkluderande klinisk undersökning, ska göras under behandlingstiden, och om tumören progredierar bör fallet på nytt diskuteras gemensamt på multidisciplinär konferens (A).
- Under pågående preoperativ medicinsk behandling ska täta remissionsevalueringar göras, i första hand med mammografi och ultraljud och klinisk undersökning (inkl. bröst och regionla lymfkörtlar – tumörmått med skjutmått) i baseline, efter 2 cykler och preoperativt. Vid osäker remission efter 2 cykler rekommenderas dessutom en undersökning efter 3–4 behandlingar, till totalt 6–8 cykler beroende på tumöregenskaper och respons. Samma

REMISSVERSION

bilddiagnostiska modalitet bör användas för alla preoperativa bedömningar. MRT kan övervägas vid baseline och preoperativt om radiolog bedömer att tumören inte är säkert mätbar med konventionella metoder. Kontinuitet avseende undersökande läkare bör eftersträvas (B).

- Remissionsbedömning bör ske i enlighet med RECIST riktlinjer (C).

När det gäller val av metod för remissionsbedömning finns endast mindre studier som underlag och således sparsamt med evidens. En analys av 6 studier avseende bedömning av kvarvarande tumörvävnad visade sammanlagd sensitivitet 50 %, 81 %, 90 % och 86 % fö undersökning, mammografi, ultraljud respektive MRT; motsvarande siffror r 82 %, 48 %, 33 % och 79 % [263]. Samtliga metoder hade relativt högt posi de (från 85 % för mammografi/ultraljud till 93 % för MRT). Detta innebär att påvisade resttumör var det oftast sant. MRT hade högst negativt predi ört med 44 % för mammografi/ultraljud och 31 % för klinisk undersökni den bästa metoden att bedöma avsaknad av tumör, d.v.s. komplett r innebär ett negativt prediktivt värde på 65 % att till och med MRT inte vseende, och viabel tumörvävnad kunde föreligga trots avsaknad av bildfy

Remissionsbedömning bör ske i enlighet med RECI innebär i korthet att tumörens längsta axel ska mätas på ett sätt som är jä ne till varje upprepad undersökning under behandlingens gång. En och minst 5 mm, eller nytillkommen tumörhärd, innebär **radiologis** skning om minst 30 % innebär **radiologiskt partiell remissi** innebär **radiologiskt stabil sjukdom**. Tidigare påvisad tumör son umör längre kan påvisas, och samtliga patologiska lymfkörtlar har u nebär **radiologiskt komplett remission**. Utöver bedömning en radiologiska utlåtanden innehålla storlek vid baseline, vid föregående unders d aktuell undersökning.

När MRT, PET-DT eller PE för remissionsbedömning kan man bedöma betydligt fler aspekter av mensionella mått som RECIST anvisar: till exempel tumörvolym, w , diffusionsmått och förändringar i SUV (standard uptake value). Det s kring hur dessa ska mått ska användas för att modifiera RECIST-bedön an de vara informativa i enskilda fall, och påtagliga förändrin radiologiska utlåtandet.

REMISSVERSION

12.2.3 Efter preoperativ behandling

Rekommendationer

- Efter preoperativ tilläggsbehandling ska i princip varje patient opereras, se kapitel 12 Preoperativ tilläggsbehandling.
- För patienter med HER2-positiv sjukdom som har kvarvarande cancer efter preoperativ cytostatikabehandling och anti-HER2-riktad behandling, bör ett års postoperativ tilläggsbehandling (14 cykler) med trastuzumab-emtansin (T-DM1) ges (B).
- Postoperativ behandling med kapecitabin i 6–8 cykler rekommenderas patienter med trippelnegativ cancer som inte uppnår pCR eller nära p ativ behandling (B). Postoperativ behandling med kapecitabin kan överväg ned högrisk luminal B bröstcancer, exemplevis till patienter med kva axillmetastasering, som inte uppnår pCR eller nära pCR efter pr 3).
- DPD (dihydropyrimidindehydrogenas) test bör utföras på start av behandling med kapecitabin (B).
- Avseende postoperativ lokoregional strålbehandling ef nedicinsk behandling, var god se kapitel 14. Om man planerar p ndling med kapecitabin kan man erbjuda strålbehandling a efter kapecitabin (B). Principiellt rekommenderar man systemisk bel omvända sekvensen kan övervägas (B). Strålbehandlingen ges kc 1 (B).
- Postoperativ endokrin behandlin tienter med ER-positiv lokalt avancerad bröstcancer ell efter genomgången cytostatikabehandling och kirurg r postoperativ behandling med kapecitabin rekommenderas p ndokrinbehandling med TAM efter avslutad kapecitabin-behand ndokrinbehandling med AI kan ges konkomitant (D). Vid p ndling med T-DM1 ges endokrinbehandling konkomitant (B).

Rekommendati becitabin-behandling för patienter med HER2-negativ sjukdom och sc ncer efter konventionell preoperativ behandling med antracyklin-taxa seras på CREATE-X-studien. Det är en studie som inkluderade 910 kvin R efter preoperativ antracyklin- + taxanbehandling [265]. De randomis postoperativt tillägg av kapecitabin (K) eller ingen cytostatil gavs i dosen 1 250/m^2 x 2, d1–14, med ny kur d22 x 6–8 cykler (dosen fic 0 mg/m^2 x 2, d1–14, på grund av biverkningar). Patienterna kunde också få ndling och endokrin behandling, där den sistnämnda gavs samtidigt med K. en sjukdomsfria överlevnaden 74,1 % vs 67,6 % (HR 0,70, 95 % KI 0,53–0,92, p erlevnaden efter 5 år var också kliniskt och statistiskt signifikant förbättrad, 89,2 % vs 83,6 % (HR 0,59, 95 % KI 0,39–0,90, p = 0,01). Effekten var störst i den trippelnegativa subgruppen (5-års totalöverlevnad 78,8 % vs 70,3 %) [265]. Den nordamerikanska ECOG-ACRIN EA1131 studien undersökte om platinumbaserad kemoterapi (cisplatin eller karboplatin) kan vara bättre än kapecitabin för trippelnegativa tumörer av den basala-lik subtyp med kvarvarande tumör efter preoperativ behandling. Studien stoppades dock efter en interimanalys som inte visade någon fördel för platinum med 3-års invasiv sjukdomsfria överlevnad (iDFS) på 42 % (95 % CI, 30 - 53) kontra 49 % (95 % CI, 39 - 59) för kapecitabin [266]. Likaså, hos patienter med hormonreceptorpositiva tumörer och kvarvarande cancer efter

REMISSVERSION

preoperativ kemoterapi, har tillägget av palbociclib i sedvanlig dos under ett år till standard endokrin terapi undersökts i Penelope-B studien. Efter en median uppföljning av 42,8 månader var iDFS inte förbättrad med palbociclib+endokrin terapi kontra placebo + endokrin terapi (HR 0,93 (95 % CI, 0,74 – 1,17, log-rank p = 0,525) [267]. Med hänsyn till dessa resultat och i avsaknad av andra strategier för att förbättra prognosen hos dessa patienter med hög risk för återfall, bör man för patienter som har kvarvarande cancer kombinerat med en initial högriskprofil erbjuda 6–8 kurer K_{1000} x 2 x XIV dagar. Patienter som har uppnått pCR eller nära pCR (t.ex. de med residual cancer burden (RCB) klass 1 enligt Symmans et al. [268] bör inte erbjudas postoperativ tilläggsbehandling med kapecitabin. Hos BRCA-bärare som har kvarvarande tumör efter preoperativ behandling kan även behandling med c[illegible], enligt resultaten av OlympiA studien (se kapitel postoperativ tilläggsbehandl[illegible]

I CREATE-X gav man postoperativ strålbehandling antingen innan eller eft[illegible] kapecitabin utan att presentera data om dessa subgrupper. Det finns sä[illegible]n vilken sekvens man ska använda. Principiellt rekommenderar man att s[illegible]es först men den omvända sekvensen kan vara aktuell speciellt i kli[illegible]är det finns en stark indikation för strålbehandling t ex. vid icke radikal kirurgi[illegible]

I samma studie gav man endokrinbehandling hos patienter r[illegible]jukdom antingen konkomitant med kapecitabin eller efter avslutad kap[illegible]a data om de olika behandlingsalternativ har presenterats än så länge. D[illegible]och kliniska data som tyder på att TAM kan minska effekt av fluoru[illegible]för tromboemboliska händelser vid konkomitant användning [270]. [illegible]ination av kapecitabin och AI vara säkrare där det finns preklinis[illegible]synergistisk effekt [271]. I väntan på kliniska data från CREATE[illegible]e på tidiga studier om kombination av TAM och cytostatikabehandling bö[illegible]ed konkomitant användning av TAM och kapecitabin.

Det finns beskrivit 128 mutat[illegible]enen, som som orsakar DPD brist som till stora delar ansvarar för nedbrytnin[illegible]dess derivat. I den svenska befolkningen förfaller dessa mutationer relativt[illegible]lkningsgrupper är dessa mutationer tydligt vanligare. EMA[illegible]ar under våren 2020 gått ut med rekommendation att DPD (dihydrop[illegible]s)-test bör utföras på alla patienter innan start av behandling mec[illegible]usive kapecitabin eftersom brist på eller låg halt av DPD enzymet[illegible]ymin kan leda till allvarliga och i vissa fall livshotande biverknin[illegible]der kan bli dödliga [272]. DPD-test inför initiering av kapecitab[illegible]roende på resultat har visat sig vara säkrare för patienter och kl[illegible]3, 274]. Rekommendationen gäller alla indikationer av kapecitabin vid br[illegible]

Pc[illegible]gsbehandling med T-DM1 efter preoperativ behandling av HER2-positiva tu[illegible]s i avsnitt 12.5.

12.2.4 Betydelse och definition av patologiskt komplett remission (pCR)

Sammanfattning

- Patologiskt komplett remission (pCR) predikterar förlängd överlevnad. Associationen är mest uttalad för patienter med tumörer som är HER2-positiva (speciellt ER-negativa), trippelnegativa och ER-positiva grad 3 (+++).

Totalt i alla typer av bröstcancer är pCR korrelerat till långtidsöverlevnad [260]. Dock står det klart att betydelsen av pCR varierar stort med vilken subtyp tumören är. I en metaanalys av 12 preoperativa studier med nästan 12 000 patienter kunde man som väntat se att andelen med pCR också varierade utifrån vilken definition man använder [275]. Om kravet är att all tumör ska vara borta i bröstpreparatet och axillen var frekvensen pCR 13 %. Om all invasiv cancer ska vara borta i bröstpreparatet och axillen medan DCIS är tillåten i bröstvävnaden var frekvensen pCR 18 %. Om definitionen slutligen är att endast invasiv cancer behöver vara borta i bröstpreparatet var frekvensen pCR 22 %. De två första kategorierna var starkast kopplade [illegible] överlevnad [275].

Betydelsen av pCR i axillära lymfkörtlar understryks av en retrospektiv analy[illegible]or som genomgått preoperativ cytostatikabehandling [276]. Av dessa upp[illegible]len. Studien visade förbättrad överlevnad vid 10 år hos kvinnor som uppnå[illegible], 84 % mot 57 % för dem med resttumör i lymfkörtlarna (p < 0,0[illegible]).

I den omfattande metaanalysen av Cortazar visade man vidare a[illegible] vid ER-positiv tumör (7 %), men vanligare vid ER-positiv tumör m[illegible]%), trippelnegativ (34 %), ER-positiv/HER2-positiv (30 %) och ER-negativ/H[illegible]nör (50 %) [275]. För samtliga subtyper utom ER-positiva grad 1–2-tu[illegible]relation mellan pCR och sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad [275]. I[illegible]llan pCR och sjukdomsfri överlevnad var mest uttalad för trippelnegativ[illegible]R2-positiv/ER-negativ (HR 0,25) och ER-positiv grad 3 (HR 0,27) [275].

Den diskussion som följt på metaanal[illegible]edarbetare har handlat om den prediktiva effekten av pCR på individ[illegible]en med pCR i en behandlingsgrupp. Om man grupperar de individer s[illegible]sett vilken studie eller behandlingsarm de ingått i, så ser man tydliga korrelat[illegible]pCR och långtidseffekt. Däremot om man jämför studie A med B där A har hög[illegible]s så kan man inte dra slutsatsen att A därmed ger bättre överlevnad utifrån[illegible].

Avsaknaden av [illegible]an pCR och långtidsresultat på studienivå fick visst stöd även i en metar[illegible]studier [277]. Denna metastudie har dock kritiserats för att den saknar ett p[illegible]författarna uteslöt i diskussionen heller inte att pCR har en surrogatf[illegible]hosen hos vissa subtyper eller vissa typer av högeffektiva behandli[illegible].

I en sena[illegible]gående studier, även ett antal retrospektiva studier, avseende kc[illegible]och långtidseffekt hos HER2-positiva fall, fann man att det även på st[illegible]elation mellan studier som har en hög oddskvot för uppnående av pCR oc[illegible]minskning för bröstcancerhändelser, det vill säga en bättre långtidsprognos [2[illegible]].

Både amerikanska FDA [279] och den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA [280] har godkänt pCR som en surrogatvariabel för sjukdomsfri och total överlevnad och därmed att pCR kan ligga till grund för ett möjligen snabbare och interimistiskt godkännande av nya mediciner, för närvarande mest tillämpbart för HER2 och trippelnegativ bröstcancer. Dessutom krävs att konfirmerande studier, med mera etablerade end-points, ska pågå för att snabbare godkännande ska komma i fråga [279, 280].

Som ett stöd för att pCR vid preoperativ behandling är en relevant surrogatmarkör, i detta fall att dubbel HER2-blockad resulterar i en förbättrad prognos i den postoperativa situationen, bör

man nämna effektdata från Aphinity [281] respektive ALTTO [282] trots toleransproblem med lapatinib (se avsnitt 12.5).

12.3 Val av cytostatika och behandlingsstrategi

Rekommendationer

- Behandlingen ska både vid lokalt avancerad och operabel bröstcancer bestå av minst 6 cykler med adekvat doserade cytostatika, i första hand med antracyklin [illegible] (A) det finns ett visst stöd att ge taxan först och antracyklin sedan (B):
  - $E_{90}C_{600}$ x 3 (alternativt $F_{500}E_{100}C_{500)}$ x 3) följt av docetaxel$_{100}$ x 3, eller v[illegible]
  - Paklitaxel$_{80}$ x 9-12 veckovis är ett likvärdigt alternativ till docetaxel [illegible]
  - Docetaxel$_{75}$Cyklofosfamid $_{600}$ är ett alternativ för patienter med ö[illegible]k.
- För patienter med hög risk bör man överväga dostät beha[illegible] se kapitel 15 om postoperativ tilläggsbehandling.
- För patienter som på grund av samsjuklighet inte förv[illegible]ående regimer måste cytostatikabehandlingen individualiseras (A).
- För patienter som inte svarat på den preoperat[illegible]an man postoperativt eller preoperativt överväga en annan typ av l[illegible]
- Tillägg av karboplatin i den preoperativ[illegible]as vid selekterade fall av trippelnegativ bröstcancer (A).
- Tillägg av karboplatin i den prec[illegible]övervägas till alla patienter med trippelnegativ bröstcancer som [illegible]gget (A).

Eftersom risken för fört[illegible]så gott som helt är kopplad till utveckling av fjärrmetastaser, [illegible] med både postoperativ och preoperativ cytostatikabeha[illegible] metastaser. Vid postoperativ behandling rekommendera[illegible]dling med cytostatika innehållande antracyklin, cyklofos[illegible]inns inget skäl att tro att den preoperativa situationen skulle kräva en [illegible]egim. Eftersom den preoperativa situationen tillåter att tumörrer[illegible] vivo, innehåller i stort sett alla preoperativa studier pCR som en[illegible] Betydelsen av pCR är dels att en cytostatikaregim som ger tydlig eller to[illegible]er en ökad möjlighet till bröstbevarande behandling, dels att pCR kan tjä[illegible]gunderkör för långtidsprognos vid aggressiva former av bröstcancer.

I e[illegible] studie med 2 411 patienter med operabel bröstcancer undersökte man det potentiella tilläggsvärdet av docetaxel x 4 till en standardkombination av doxorubicin och cyklofosfamid x 4 [283]. Medeltumörstorleken var 4,5 cm. Andelen kliniska kompletta remissioner var 63,6 % respektive 41,4 % för AC x 4 följt av docetaxel jämfört med AC x 4 enbart. Antalet histologiskt kompletta remissioner var 26,1 i docetaxelarmen jämfört med 13,7 i standardarmen ($p < 0,001$). Patienter med receptornegativ sjukdom hade en högre remissionsfrekvens än de med receptorpositiv sjukdom. I en uppföljande artikel med 78 månaders medianuppföljning kunde man dock inte se någon ökning av vare sig sjukdomsfri eller total överlevnad [284].

REMISSVERSION

Det finns även en stor europeisk studie med svenskt deltagande (EORTC10994/BIG1-00) som undersökt värdet av docetaxel- och epirubicinbaserad behandling jämfört med epirubicin i kombination med 5-fluorouracil och cyklofosfamid där E och C i Sverige doserades utifrån leukocyttoxiciteten och gavs med G-CSF-stöd, så kallad doseskalerad FEC, [285]. I övriga länder gavs $FE_{100}C$ i kontrollarmen. Hypotesen att p53-status skulle kunna användas som en prediktiv faktor för remission på docetaxel kunde inte bekräftas. Skillnaden i pCR var inte signifikant: 26,5 % för docetaxelbehandling jämfört med 23,5 % för FEC. Däremot såg man en signifikant bättre progressionsfri överlevnad för docetaxelgruppen, HR 0,85, p = 0,035. Totalöverlevnaden var lika för båda grupperna. Även en brittisk studie med totalt 363 patienter har undersökt värdet av preoperativ docetaxel i kombination med doxorubicin i 6 cykler. Kontrol[illegible] doxorubicin och cyklofosfamid i 6 cykler. Man kunde dock inte påvisa någo[illegible]nad i den patologiskt kompletta remissionsfrekvensen, 21 % respektive 24 %, inte[illegible] någon skillnad i antalet återfall efter 32 månader [286].

I en randomiserad studie med 524 patienter undersöktes det potentiell[illegible] 4 följt av FAC x 4 med FAC x 8 som kontroll [287]. Sannolikhete[illegible]överlevnad vid 48 månader var 0,83 i FAC-standardarmen och 0,86 med pa[illegible]m inte var signifikant. Sammantaget finns ett måttligt starkt stöd för att[illegible] preoperativ cytostatikabehandling.

Om paklitaxel ges bör veckovis administration anvär[illegible]n liten randomiserad studie (n = 258) där paklitaxel veckovis x 12 j[illegible] paklitaxel givet var 3:e vecka. Båda grupperna gavs sedan FAC x 4 v[illegible]ndelen med pCR var 28 % efter veckovis P jämfört med 16 % eft[illegible]3].

Att antracykliner och taxaner utgör ba[illegible]rativa och preoperativa cytostatikabehandlingen är allmänt a[illegible]racyklinbaserade cykler givits först och sedan de taxaninnehållande. I [illegible]l argumenterar författarna för den omvända sekvensen, det vill säga taxan[illegible]ntracyklin [289]. Sammanlagt 10 randomiserade postoperativa och preoperati[illegible] retrospektiva visar att det inte i någon studie finns några nackdelar avseend[illegible]gar med att ge taxanen först. De preoperativa studierna tyder [illegible]n högre andel pCR [289].

Nab-paklitaxel [illegible]litaxel vilket innebär att man inte behöver blanda läkemedlet med speciella lö[illegible] behöver inte heller ge steroider som premedicinering. I en randomis[illegible]kluderade drygt 1 200 patienter randomiserades mellan antingen nab-pakl[illegible]repat var 3:e vecka, 4 cykler, eller paklitaxel$_{80}$ dag 1, 8, 15, upprepat [illegible]. I båda armarna fortsatte man sedan med $E_{90}C_{600}$ x 4. Till en början ga[illegible]en 150 mg/m^2 per behandlingstillfälle men dosen sänktes på grund av all[illegible]icitet. Andelen med pCR var 38 % jämfört med 29 % för nab-P jämfört m[illegible]skillnad var mer markerad i gruppen med trippelnegativa tumörer. Anemi och ne[illegible]d 3–4 var vanligare i nab-P-gruppen [290]. I en separat publikation från samma studie studerades eventuella skillnader mellan nab-P_{150} och nab-P_{125} [291]. Nab-paklitaxel 125 gav mindre toxicitet, framför allt neurotoxicitet grad 3–4 som förekom i 14,5 % jämfört med 8,1 % med den lägre dosen. Andelen pCR var likvärdig i gruppen som fått nab-P125 jämfört med nab-P150. I en nyligen publicerad metaanalys som baseras på 21 studier varav 3 är randomiserade [292] visar man att andelen som uppnår pCR är högre för nab-P jämfört med P men att andelen med perifer sensorisk neurotoxicitet också är högre med nab-P. Konklusionen blir att så länge man inte på ett övertygande sätt visat en långsiktig överlevnadsvinst, kan inte någon generell rekommendation att gå över till nab-P ges.

Den tyska bröstcancergruppen har genomfört en lång rad randomiserade kontrollerade studier inom det preoperativa området. Största delen av dessa resultat från 7 studier med totalt 3 332 patienter finns samlade i en gemensam analys [293]. Studien utgår från att pCR är starkt korrelerat till långtidsöverlevnad [260]. Man fann att pCR var kopplat till antalet cytostatikabehandlingscykler; oddskvoten var 1,20 för varje 2 ytterligare kurer. Hög antracyklindos (OR 1,6) och hög taxandos (OR 1,6) och med kapecitabininnehåll (OR 1,62).

Den tyska studien GeparTrio [294] har tilldragit sig stort intresse med sitt nya koncept ”responsguidad preoperativ cytostatikabehandling”, vars resultat har lyft fram responsguidad preoperativ cytostatikabehandling. Totalt 2 072 patienter med primär bröstc[illegible]lt 2 cykler med docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC) med 3 vecko[illegible] Därefter följde utvärdering med ultraljud. Vid respons randomiserades kvin[illegible] antingen ytterligare 4 eller 6 cykler med TAC. De som inte svarat på TAC x [illegible]s mellan antingen vinorelbin + kapecitabin (NX) eller TAC x 4. Sjukdor[illegible]ittre för de med tidigt behandlingssvar som randomiserats till ytterligare TA[illegible]om inte svarade tidigt på behandlingen och som hade randomiserats[illegible]GeparTrio måste dock konfirmeras i ytterligare en stor prospektiv rando[illegible]studie för att kunna slås fast som standardstrategi.

Tillägg av karboplatin till standard preoperativ behar[illegible]och taxaner har studerats vid trippelnegativ cancer eftersom både pr[illegible]a data indikerar en högre känslighet av denna tumörtyp mot platinumsa[illegible]er [295-297] och en metaanalys [298] visar en förbättring av pCR [illegible]tin, till priset av en ökad hematologisk toxicitet. Tidigare hade [illegible]förbättring av sjukdomsfri eller total överlevnad, men nyligen pr[illegible]e data från BRIGHTNESS, en av dessa studier. I BRIGHTNESS behan[illegible]ippelnegativ bröstcancer preoperativt med paklitaxel + karb[illegible]b eller paklitaxel + karboplatin eller paklitaxel (4 cykler, 12 veckor) följd av doxo[illegible]klofosfamid (4 cykler, 12 veckor). Efter en median uppföljningstid av 4,5 år, var [illegible]ia överlevnad 78,2 %, respektive 79,3 % och 68,5 %, med HR = 0,57 [illegible]platin till paklitaxel, en kliniskt och statistiskt signifikant skill[illegible]nalyser har inte identifierat någon biologisk subgrupp som har större [illegible]oplatin, inklusive patienter med *BRCA*-associerad bröstcancer. D[illegible] tillägg av karboplatin bör för rekommenderas för alla patienter med t[illegible]er som får preoperativ behandling och bedöms tolerera kombina[illegible]

12.4 Immunterapi med PD-1/PDL-1 checkpointhämmare som tillägg till preoperativ behandling av trippelnegativ bröstcancer

Immunterapi, i första hand med PD-1/PDL-1 checkpointhämmare, är ett snabbt expanderande behandlingsområde inom onkologin och ett flertal studier har nu rapporterats vid bröstcancer, framförallt hos trippelnegativa tumörer, både i metastatisk sjukdom och som tillägg till preoperativ kemoterapi. Till exempel har PD-1 checkpointhämmaren pembrozulimab i kombination med standard preoperativ cytostatikabehandling visat ett tydligt tilläggsvärde för framför allt den trippelnegativa gruppen; pCR-frekvensen ökade från 20 % till 60 % [299]. I den uppföljande fas 3 studien KEYNOTE-522, behandlades patienter (N= 1174) med trippelnegativ bröstcancer >2cm eller N+ sjukdom med standard preoperativ kemoterapi (EC/AC x 4 följd av

karboplatin + paklitaxel x 4 i kombibation med pembrolizumab eller placebo. Första rapporten av studien visar en signifikant ökning av pCR i pembrolizumab-gruppen (64,8 % för kemoterapi + pembrolizumab jämfört med 51,2 för kemoterapi + placebo) [300]. En uppdaterad analys av studien efter 39,1 månaders median uppföljning har nyligen presenterats och bekräftar förbättringen av EFS med tillägg av pembrolizumab (3-års EFS 84,5 % jämfört med 76,8 %), vilket är både kliniskt och statistiskt signifikant (HR=0,63, P=0,00031).

En motsvarande mindre (N= 333) fas 3 studie med atezolizumab, en PD-L1 checkpointhämmare (IMPASSION031), har också visat att tillägget av checkpointhämmare till kemoterapi leder till en förbättring av pCR (58 % med atezolizumab + kemoterapi jämfört med 41 % [illegible] kemoterapi) [301].

En randomiserad, placebo-kontrollerad fas 2 studie (GaparNuevo) har unde[illegible] durvalumab, en annan PD-L1 hämmare, till preoperativ kemoterapi, v[illegible] förbättring av pCR (53,4 % kontra 44,2 %) som dock inte var statistisk[illegible]t är att i en subgrupp av patienterna gavs en kur av durvalumab som[illegible] kombinationsbehandlingen med kemoterapi, och i denna grupp [illegible] större och statistiskt signifikant (61 % jämfört med 41,4 %, P = 0,035; [illegible] [302].

I nuläget är ingen immuncheckpointhämmare godkänd som [illegible]ndling av trippelnegativ bröstcancer i Europa. Pempbrolizuma[illegible]nts för denna indikation av FDA i USA.

12.5 Preoperativ behandling vid HER2-positiv bröstcancer

Rekommendationer

- Vid HER2-positiv tumör ge[illegible]lockad (i första hand trastuzumab + pertuzu[illegible]on med cytostatikabehandling eftersom det ger en kliniskt meningsfu[illegible]CR (A).
- För patie[illegible]tt 9.4 som inte opereras primärt är trastuzumab enbart i kombinat[illegible]dling ett adekvat alternativ (A).
- I regel bö[illegible]on följd av postoperativ behandling med trastuzumab och cytostatik[illegible]ior patienter med stadium 1 HER2-positiv bröstcancer, se kap[illegible]icinsk tilläggsbehandling).
- Be[illegible]ninst 6 cykler med adekvat doserad cytostatikabehandling, i fö[illegible]ntracyklin (E90C600 x 3-4) + taxan (Docetaxel100 x 3-4 alt Paklitaxel80 [illegible]ller omvänd sekvens (A). Man ger dubbel HER2-blockad tillsammans [illegible]
- [illegible]r där antracykliner inte bedöms som lämplig behandling kan docetaxel 75 + [illegible](6AUC) x 6 kombineras med trastuzumab + pertuzumab (B).
- Her-2 blockad kombinerad med endokrin terapi med ger sämre effekt än kemoterapikombinationer (A).

12.5.1 Trastuzumab

Vid preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer med cytostatika i kombination med anti-HER2-riktad behandling gäller samma resonemang som vid preoperativ cytostatikabehandling; alltså det finns inget skäl att tro att den vinst man ser på lång sikt avseende

förbättrad sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad skiljer sig beroende på om läkemedlen ges pre- eller postoperativt.

Trastuzumab (T) har använts rutinmässigt tillsammans med cytostatika i den preoperativa situationen sedan ett tiotal år. I en metaanalys som omfattar 5 studier med totalt 515 patienter såg man signifikant högre chans att uppnå pCR med tillägg av T till cytostatikabehandling, RR 1,85 (KI 95 % 1,39–2,46) [303]. I den största enskilda studien [304] sågs även en förbättrad sjukdomsfri överlevnad efter 3 år på 71 % bland dem som behandlats med T och cytostatika mot 56 % för cytostatika enbart.

Trastuzumab har traditionellt getts parallellt med taxaner, dock inte med ant[illegible]nd av en förmodad ökad risk för hjärttoxicitet. Det finns fas 3-studier som inte[illegible]ng av hjärttoxicitet, dock inte heller någon bättre effekt av parallell T och antra[illegible]: studie av preoperativ behandling som inte kunde visa något tilläggsvär[illegible]90C → docetaxel, ingick 445 kvinnor med HER2-positiv tumör [305]. T ga[illegible]*digt med all cytostatikabehandling* och pCR uppnåddes hos 31,7 % av kv[illegible] hjärttoxiciteten i den HER2-positiva gruppen inte skiljde sig frå[illegible]iva som inte fått T [306]. I en amerikansk randomiserad multicenterstudi[illegible]n vid 24 veckor ingen skillnad mellan de som randomiserats till T samtidigt r[illegible]ch de som fått sekvensen epirubicin först och sedan T [307]). Studi[illegible]d effekt av att ge T tillsammans med epirubicin [307]. Det betyder att ris[illegible]nte tycks öka när T kombineras med epirubicin medan nyttan me[illegible]iar.

En amerikansk fas 3-studie (ACOSOG[illegible]) patienter med operabel HER2-positiv cancer till antingen pre[illegible]d av veckovis paklitaxel x 12 + trastuzumab, eller veckovis paklitaxel [illegible]4 + trastuzumab parallellt med båda delarna av cytostatikabehandling [308][illegible]ppföljning fanns det ingen skillnad i den sjukdomsfria överlevanden (H[illegible]0,56–1,83) mellan parallell och sekventiell T, vilket ytterligare stödjer att T [illegible]mmans med antracykliner.

Sammantaget bör inte T[illegible]ans med epirubicin eftersom en liten riskökning för hjärtbiverkn[illegible]as. Vid preoperativ behandling av LABC bedöms däremot denna [illegible]as upp av den dåliga prognos som är knuten till LABC.

Två prospektiva[illegible]preoperativa studier visar att cytostatikabehandling synes vara bätt[illegible]g, eller cytostatikabehandling som tillägg, när man ska kombine[illegible]iner [309, 310]. För den hormonreceptornegativa gruppen visar singelbel[illegible]bbel HER2-blockad att pCR-frekvensen ökade från 24,4 % till 78[illegible]R-positiva gruppen var pCR-frekvensen med enbart trastuzumab plus en[illegible]1 %, TDM-1 enbart 32,5 % och TDM-1 plus endokrin behandling 34[illegible]

12.5.2 Dubbel HER2-receptorblockad

I metaanalysen av Valachis och medarbetare undersöktes även kombinationen trastuzumab och lapatinib kombinerat med cytostatika jämfört med trastuzumab och cytostatika (4 studier, 779 patienter). Detta visade att kombinationen gav större chans till pCR med en riskkvot på 1,39 (95 % KI 1,20–1,63). Dock var lapatinib mer toxiskt än trastuzumab med mer diarré och hudbiverkningar. Risken att avbryta behandlingen i förtid var 3,5 gånger högre för lapatinib [311]. I en av studierna (NeoALTTO) har även sjukdomsfri och total överlevnad rapporterats men dubbelblockad (T + lapatinib) visade sig inte vara mer effektivt än enkelblockad med T [312].

Eftersom NeoALTTO är en relativt liten studie, n = 455, föreligger bristande power för att upptäcka en liten överlevnadsvinst. I den betydligt större postoperativa studien ALTTO, n = 8 381, har man tidigare rapporterat att L som enkelblockad ger sämre effekt än T (denna behandlingsarm fick avbrytas och alla patienter erbjöds trastuzumab). I en uppdatering med 4,5 års medianuppföljning var studien negativ även om man rapporterade en trend till förbättrad sjukdomsfri överlevnad för dubbelblockad med T + L jämfört med T-enkelblockad, HR 0,84 (95 % KI 0,70–1,02) [282]. Sammantaget kan man dock inte rekommendera preoperativ behandling med trastuzumab + lapatinib.

Preoperativ dubbelblockad med trastuzumab och pertuzumab (P) har prövat[illegible]rad fas 2-studie (NeoSphere) med 4 armar som inkluderade 417 kvinnor med H[illegible] bröstcancer [313]. Den högsta frekvensen pCR uppnåddes med docetaxel +[illegible] Motsvarande siffror för docetaxel i kombination med enkelblockad T eller I[illegible] respektive 24,0 %. Bland kvinnor som fick T + P utan cytostatika var [illegible] Biverkningsprofilen för docetaxel + T + P skiljer sig inte markant från[illegible]aste biverkningarna av grad 3–4 är neutropeni, febril neutropeni och[illegible]ationen preoperativ behandling med docetaxel + T + P godkändes 201[illegible] den europeiska läkemedelsmyndigheten utifrån hög andel med p[illegible]n till godkännandet var att en konfirmerande postoperativ studie av dubbelblock[illegible]ågick. Den sistnämnda studien (APHINITY n = 4 805), har nu [illegible]primära effektmåttet visade en signifikant förbättrad sjukdomsfri ö[illegible]ad, HR 0,81 (95 % KI 0,66–1,00). Den absoluta förbättringen var dc[illegible]ngen 1 % [281]. Formellt stödjer dessa resultat värdet av pCR sc[illegible]sultat. Det gäller också i viss mån jämförelsen mellan resultaten i N[illegible]D, där HR med dubbelblockad (trastuzumab + lapatinib) gav en HR [illegible]stuzumab enbart [282]. Denna effekt var dock endast gränsvärdes[illegible]

Cytostatika med dubbelblockad (p[illegible]tuzumab eller lapatinib + trastuzumab) är alltså effektivare än standardb[illegible]ostatika + trastuzumab med avseende på pCR. Lapatinib som tillägg till[illegible]ligt mer biverkningar än pertuzumab + T [281, 282].

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

Liksom v[illegible]rer (se avsnitt 12.3 ovan), anses en sekventiell behandling med an[illegible]vara standardregim av preoperativ cytostatikabehandling vid HER2-pc[illegible]ination med anti-HER2-behandling). På senare år har det publicerats fle[illegible]t ett antal regimer som inte innehåller antracykliner kan vara lika ef[illegible]dre risk för hjärttoxicitet.

I d[illegible]a fas 3-studien TRAIN-2 randomiserades 438 patienter till FE90C x 3 följd av 6 cykler av karboplatin var 3:e vecka i kombination med veckovis paklitaxel (CP) eller CP x 9. Alla patienter fick dubbel HER2-blockad med trastuzumab och pertuzumab under alla cykler av cytostatikabehandlingen. pCR var mycket hög: 67 % och 68 % hos patienter som behandlades med respektive utan antracykliner [314]. 3-års EFS var 92,7 % (95 % CI, 89,3 %-96,2 %) i antracyklingruppen och 93,6 % (95 % CI, 90,4 %-96,9 %) utan antracyklin och motsvarande 3-års OS var 97,7 % (95 % CI, 95,7 %-99,7 %) respektive 98,2 % (95 % CI, 96,4 %-100 %) [315]. I KRISTINE-studien randomiserades 444 patienter till antingen 6 cykler av trastuzumab, emtansin och pertuzumab, eller docetaxel, karboplatin, trastuzumab och pertuzumab (TCHP) var 3:e vecka

[316]. pCR i TCHP-armen var signifikant högre (55,7 % mot 44,4 %) och bekräftar aktiviteten av TCHP-regimen rapporterad tidigare i fas 2-TRYPHAENA studien [317]. Som motsvarighet till TCH-kombinationen i den postoperativa BCIRG-006-studien (se avsnitt 15.4.1.5), kan TCHP betraktas som ett rimligt alternativ vid preoperativ behandling när antracykliner bör undvikas.

12.5.4 Efter preoperativ behandling av HER2-positiv bröstcancer

Metaanalysen av Cortazar (se avsnitt 12.2.4 ovan) har visat att patienter med HER2-positiv bröstcancer som har resttumör efter preoperativ behandling har en signifikant sämre långtidsprognos. I den internationella randomiserade fas 3-studien KATHE[illegible]es huruvida postoperativ behandling med antikropp-cytostatika konjugaten tra[illegible]sin (T-DM1) kan förbättra prognosen i denna patientgrupp. Patienter med restt[illegible] preoperativ behandling med cytostatika och anti-HER2-blockad (n = 1[illegible] (1:1) till antingen postoperativ tilläggsbehandling med T-DM1 eller standar[illegible]8]. Den publicerade interimsanalysen visar att gruppen som fick T-DM1 [illegible]re 3-års invasiv sjukdomsfri överlevnad: 88,3 % mot 77 % för T, HR[illegible]ar väl tolererad i enlighet med tidigare studier och den vanligaste g[illegible]kan var trombocytopeni som inträffade hos 5,7 % av patienterna. I s[illegible]operativ strålbehandling och endokrinbehandling konkomitar[illegible]

Studiedata från ovanstående studie [318] publicerade[illegible]MA gav positive opinion 14/11 2019 for den aktuella indikationen; för[illegible]tt adekvat anti-Her-2 blockad och taxanbaserad kemoterapi. Tyvärr[illegible]/NT besked per den 2/2 2020.

12.5.5 Antiangiogenes-riktad preoperativ behandling

Rekommendationer

- För patienter med[illegible], rekommenderas inte tillägg av bevacizumab till cytostatik[illegible]

Det finns gener[illegible] för antiangiogenes-riktad preoperativ behandling. Hänvisar till tidiga[illegible] för detaljerat underlag.

12.6 Endokrin preoperativ behandling

[illegible]tioner

- [illegible]tienter med lokalt avancerad ER-positiv bröstcancer rekommenderas preoperativ/primär behandling med aromatashämmare (B).

Om man överväger primär eller preoperativ endokrin behandling ska man dessförinnan alltid utföra grov- eller mellannålsbiopsi för att på ett säkert sätt fastställa att tumören är ER-positiv. Att ge primär endokrin behandling till äldre sköra kvinnor i stället för kirurgi har studerats i ett antal studier. Begreppet primär endokrin behandling ska användas när man inte planerar för senare kirurgi eller strålbehandling. Primär endokrin behandling har sammanfattats i en metaanalys [319] som visade att tamoxifenbehandling inte ger någon statistiskt signifikant

försämring av överlevnaden jämfört med kirurgi men att chansen till lokal kontroll försämras med tamoxifen enbart. Författarna rekommenderar att primär endokrin behandling endast ska erbjudas kvinnor med ER-positiva tumörer som bedömts som inoperabla vid en multidisciplinär konferens. I en översiktsartikel angavs remissionsfrekvensen till 33–68 % vid primär tamoxifenbehandling [320].

Vid preoperativ endokrin behandling av primär bröstcancer är målet i regel att öka chansen till bröstbevarande kirurgi samtidigt som biverkningsprofilen är gynnsam jämfört med vid preoperativ cytostatikabehandling. Aromatashämmare (AI) har i flera preoperativa studier jämförts med tamoxifen (TAM). I p024-studien randomiserades 337 kvinno[illegible] behandling med letrozol eller TAM [321]. Den kliniska remissionen var 55 %[illegible]n 36 % för TAM, och andelen som kunde genomgå bröstbevarande kirurgi va[illegible]-gruppen, 45 %, jämfört med TAM, 35 %.

Anastrozol har jämförts med TAM i två studier. IMPACT-studien ink[illegible] postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer där den kli[illegible] 12 veckors endokrin behandling var likartad, 37 % för anastrozo[illegible]% för TAM [322]. Andelen med bröstbevarande operation var större efte[illegible], jämfört med 31 % för TAM. I PROACT-studien randomiserades 314 kvi[illegible]strozol och TAM, båda i 3 månader [323]. Andelen kliniska remissione[illegible]killnaden var inte statistiskt signifikant, p = 0,07. Däremot var andelen[illegible] gå bröstbevarande operation signifikant högre för anastrozol jäm[illegible]ämfört med 31 %.

Slutligen har även exemestan jämförts med T[illegible]ehandling. Studien omfattade totalt 151 postmenopausala kvinnor m[illegible]ncer där klinisk remission uppnåddes hos 76 % i exemestangruppen jämfört[illegible]gruppen. Även bröstbevarande kirurgi var vanligare efter exemesta[illegible]. Det ska påpekas att denna studie aldrig har publicerats som referee-[illegible]el.

Sammanfattningsvis kan med[illegible]s fast att AI är effektivare som preoperativ behandling av postmeno[illegible]östcancer än TAM.

12.7 Aktuella frågeställningar

Tidigare ber[illegible]e fas 3-studier i den postoperativa situationen dominerat, medan st[illegible]andling av lokalt avancerad bröstcancer och preoperativ behandli[illegible]varit relativt få. På senare år har detta svängt och antalet studier dä[illegible]medicinsk behandling har ökat. Orsaken är förstås att preoperativa st[illegible]till olika analyser av biologiska markörer i primärtumören och relatera de[illegible]n av den givna behandlingen, inkluderande korttidsexpositionsförsök. Det fi[illegible]serade studier som påvisar tydlig prognosförbättring om man till de som ej er[illegible]ades postoperativ behandling [265, 318]. Detta är ett högintressant forskningsfält som sannolikt kommer att få en fortsatt och ökad betydelse.

Det finns en rad olika randomiserade studier med svenskt initiativ som pågår och testar olika behandlingsstrategier som preoperativ tilläggsbehandling. Alla dessa studier har en translationell forskningsdel för att identifiera potentiella prediktiva markörer. PREDIX är ett gemensamt namn för olika randomiserade fas 2-studier med fokus på olika bröstcancersubtyper. I PREDIX HER2 randomiserades patienter med HER2-positiv bröstcancer till antingen preoperativ behandling med 6 kurer docetaxel + pertuzumab + trastuzumab, eller 6 kurer trastuzumab-emtansin. Patienter i båda grupperna fick EC postoperativt (2–4 kurer) följt av fortsatt trastuzumab upp till

ett år. Första resultat av PREDIX HER2 avseende pCR har nyligen publicerats och visar ingen signifikant skillnad i pCR mellan de två behandlingsgrupperna: 45,5 % (95 % CI 35,4 %-55,8 %) i docetaxel + pertuzumab + trastuzumab gruppen och 43,9 % (95 % CI 33,9 %-54,3 %) i trastuzumab-emtansine gruppen [324, 325]. I PREDIX LumB-studien randomiseras patienter med luminal B subtyp (enligt immunhistokemi) till antingen preoperativ cytostatikabehandling (paklitaxel) i 12 veckor och sedan palbociklib i kombination med endokrin behandling i 12 veckor, eller den omvända sekvensen.

NordicTrip är ett nordiskt samarbete där man randomiserar patienter med trippelnegativ bröstcancer till antingen dostät EC x 4 i följd av karboplatin + paklitaxel x 4 [illegible] med tillägg av kapecitabin) x 4 i följd av karboplatin + paklitaxel x 4 som preoper[illegible] tilläggsbehandling.

Utöver att behandlingsprediktiva markörer fortsätter att ha en central [illegible]er också att försöka ta fram effektiva behandlingar till de individer som s[illegible]ngse preoperativa behandlingar; det som numera kallas den post-neo[illegible].

Avseende bilddiagnostik utvärderas MRT:s och PET:s roll för b[illegible]on med funktionella bildbaserade biomarkörer. MRT kan mer korrel[illegible]varande tumörvävnad efter behandling än mammografi, men det bel[illegible]vseende i vilka fall MRT är att föredra samt hur detta påverkar patiente[illegible]m av återfall och överlevnad.

REMISSVERSION

KAPITEL 13

Kirurgisk behandling

Sammanfattning

- Kirurgin intar en framträdande roll i bröstcancerbehandlingen och är [illegible]nter det första steget i den multimodala behandlingen.
- Det är av yttersta vikt att patienten är väl insatt i planeringen av den k[illegible] behandlingen och att patientens önskemål beaktas (A).
- Vid planeringen av kirurgisk behandling bör behovet av onkopla[illegible] operationsmetoder alltid övervägas (A) (se rekommendati[illegible]i i avsnitt 13.8).
- Vid operation bör kirurgisk radikalitet liksom ett gott [illegible]kosmetiskt resultat uppnås. Om tumörens storlek i förhållande till bröstet[illegible] [illegible]gör detta, är preoperativ behandling för att minska tumörst[illegible]ehandlingsalternativ. Preoperativ behandling bör alltid erbjudas vid [illegible]östcancer (A). Preoperativ behandling rekommenderas som första[illegible]enter med operabel bröstcancer större än 2 cm och/eller ve[illegible]ng med riskfaktorer verifierade med mellannålsbiops[illegible]av tilläggsbehandling med cytostatika under alla omständig[illegible]das (till exempel alla HER2-positiva och trippelnegativa tumörer >2[illegible]
- För ungefär hälften av bröst[illegible], leder primär kirurgi, enbart eller i kombination med lokal[illegible] till livslång tumörfrihet.
- Bröst- och axillpreparat[illegible] underlag för närmare tumörbiologiska analyser för att diagnostisera. k[illegible]eindela tumören. Denna information ligger till grund för[illegible] beslut om den postoperativa tilläggsbehandlingen. Vid preoperat[illegible]grovnålsbiopsi från primärtumören tas (vg se Kapitel 12) innan bel[illegible]r att fastlägga invasivitet och bestämma tumöregenskaper.
- Vi[illegible]r ultraljudsmässigt patologiska lymfkörtlar ska finnålsbiopsi gö[illegible]urgiska planeringen.

REMISSVERSION

13.1 Val av kirurgisk behandling

Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer	
Unifokala och multifokala tumörer där det är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat. Kliniskt fri axill (+++) (A).	Bröstbevarande kirurgi + portvaktskörtelbiopsi alternativt preoperativ behandling*.
Unifokala och multifokala tumörer där det inte är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat. Kliniskt fri axill (++++) (A).	Mastektomi* med eller direktrekonstruktion** portvaktskörtelb alternativt preop
Verifierade axillmetastaser*** (B).	Bröstbeva lutrymning eller m mastektomi** alterna behandling ling rekommenderas vid negativ sjukdom.
T2- (trippelnegativ och HER2-positiv), T3- T4-cancer eller kliniskt avancerat tu axillen (körtlar fixerade mot varandr bröstkorgsväggen) (+++) (A).	ostatikabehandling (med eller 2-mediciner), endokrin ing enligt kapitel 12 och kapitel 14. uellt anpassad kirurgi.
Fjärrmetastaser vid diagnos	Palliativ, individuellt anpassad kirurgisk strategi.

* *Preoperati att möjliggöra bröstbevarande ingrepp.*

** *Vid maste ekonstruktion när det finns förutsättningar för det, och informera patienten om alter rationer för Rekonstruktiv kirurgi, avsnitt 13.8.*

*** *Kl nisstänkta lymfkörtlar ska biopseras före operation. Om biopsin är negativ kan man kliniskt misstänkta körtlar ska avlägsnas oavsett om de är po*

ioner för kirurgisk axillstaging av patienter med primär invasiv brostcancer, kliniskt körtelnegativ	
Portvaktskörtelnegativ, unifokal tumör (++++) (A).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelnegativ, multifokal tumör (+++) (B).	Ingen ytterligare axillkirurgi.
Portvaktskörtelnegativ vid primär kirurgi, ITC ≤ 0,2 mm (+++) (B).	Ingen ytterligare axillkirurgi.

REMISSVERSION

Portvaktskörtelpositiv vid primär kirurgi, mikrometastas > 0,2–2 mm (+++) (B).	Ingen ytterligare axillkirurgi. Vid mastektomi rekommenderas inklusion för uppföljning inom SENOMIC-studien http://sffb.se.
Portvaktskörtelpositiv vid primär kirurgi, makrometastas > 2 mm i 1-2 körtlar (+++) (B).	Vid efterföljande strålbehandling mot axillen och adekvat systembehandling ingen ytterligare axillkirurgi. Om strålbehandling [illegible] adekvat systembeha[illegible]es rekommenderas axi[illegible]
Portvaktskörtelpositiv vid primär kirurgi, makrometastas > 2 mm i fler än 2 körtlar (+++) (A).	Axillutrymnin[illegible]
Portvaktskörtelnegativ efter preoperativ behandling (++) (B).	Inge[illegible]gi.
Portvaktskörtelpositiv efter preoperativ behandling[illegible] (viabel rest av metastas oavsett storlek) (++[illegible]	[illegible]

13.2 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Bröstbevarande ki[illegible]ndling mot bröstet är en säker kirurgisk behandlir[illegible]minst samma överlevnad och en jämförbar risk för återfall so[illegible]
- Bröstbev[illegible]ablerad operationsmetod också efter preoperativ behandling (+[illegible]

M[illegible]ade studier med mer än 20 års uppföljning har tydligt visat att br[illegible]öljt av strålbehandling har lika goda resultat som mastektomi vad gäller öv[illegible]etta har lett till att andelen bröstbevarande kirurgi i Sverige successivt ök[illegible]tik.incanet.se/brostcancer/ . Av primärt opererade fall utan fjärrmetastaser vid di[illegible]n bröstbevarande kirurgi 2020 67 %. Vid invasiva tumörer 3 cm eller mindre var andelen 84 % https://statistik.incanet.se/brostcancer/.

Sedan 2013 har flera mycket stora populationsbaserade studier som jämför överlevnad och risk för lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi med strålbehandling respektive mastektomi publicerats. I dessa studier har behandlingen inte randomiserats utan selekterats på basen av patient- och tumörkarakteristika. Övergripande kan sägas att behandlingsstrategierna i dessa studier är mer modern med krav på fri kirurgisk marginal och med en aktiv systembehandling. Studierna har visat på en något bättre bröstcancerspecifik överlevnad efter bröstbevarande kirurgi jämfört med mastektomi, och detta även efter korrektion för patient- och tumörkarakteristika

REMISSVERSION

[329-335]. En överlevnadsvinst av given strålbehandling har diskuterats som tänkbar förklaring, men man kan heller inte helt utesluta en kvarvarande selection bias som inte fullt korrigerats för i analyserna.

Vid bröstbevarande kirurgi bör relationen mellan tumörens och bröstets storlek vara sådan att lokalt radikalt syftande kirurgi kan genomföras med gott kosmetiskt resultat. I de randomiserade studierna inkluderades få patienter med tumörer större än 4 cm [326, 327], men retrospektiva studier stödjer användningen av bröstbevarande kirurgi även vid större tumörer om det är tekniskt möjligt [336-338]. Bröstbevarande kirurgi kan erbjudas också efter preoperativ behandling (downstaging med cytostatikabehandling eller endokrin behandli[illegible] Preoperativ tilläggsbehandling). Det finns inte någon skillnad i överlevnad m[illegible]om mastektomerats eller genomgått bröstbevarande kirurgi efter preoperativ bel[illegible]d modern multimodal behandling är risken för lokala återfall efter bröstbevara[illegible]örbar med den efter mastektomi [339]. Indikering av tumörområdet, exempe[illegible], före start av behandling är viktigt och ska göras för alla patienter.

Multifokalitet är ingen kontraindikation till bröstbevarande kirur[illegible]rginaler och god kosmetik uppnås och postoperativ strålbehandling ska g[illegible]r har i mer moderna studier inte någon signifikant ökad risk för lokala å[illegible]ed unifokala tumörer [340-342].

Efter bröstbevarande kirurgi är postoperativ strålbeh[illegible]arvarande bröstet standard. Stora randomiserade studier har ent[illegible]ndling reducerar risken för lokala återfall med drygt 50 % [343] och dess[illegible]risk för bröstcancerdöd med 3,8 % efter 15 år [344]. Historiskt har [illegible]sen av lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi sagts vara 1–2/[illegible]–[illegible]10 år [345]. Med successivt förbättrad, aktiv onkologisk behandl[illegible]återfall minskat över tid och är i dag 0,3–0,5 %/år [346]. Unga kvinnor [illegible]erats ha en högre risk för lokala återfall både efter bröstbevarande kirurgi c[illegible]347, 348], och i samband med strålbehandling bör en kompletterande boost ges[illegible]mrådet. För att underlätta lokalisering av tumörbädden bör sårhål[illegible]apitel 14, Postoperativ strålbehandling. Även för de unga har risken [illegible]över tid [349], och ligger nu väl under 1 % per år.

13.2.1 Onkoplastikkirurgiska tekniker vid bröstbevarande kirurgi

Reko[illegible]

- [illegible]rurgi går det att få ett bättre estetiskt resultat vid bröstbevarande kirurgi [illegible]en onkologiska säkerheten. Med onkoplastikkirurgi kan vissa kvinnor [illegible]mastektomi (++).

Bröstbevarande kirurgi kräver förtrogenhet med både plastikkirurgiska och rent tumörkirurgiska tekniker. Det kosmetiska resultatet beror bland annat på tumörstorlek i förhållande till bröstvolym samt tumörens lokalisation i bröstet [350]. Om mindre än 15 % av bröstets volym tas bort är sannolikheten för gott kosmetiskt resultat hög [351]. Vid större resektioner krävs ofta ett onkoplastikkirurgiskt ingrepp.

Begreppet onkoplastikkirurgi innebär att kombinera cancerkirurgin med plastikkirurgisk teknik för att uppnå bra radikalitet och kosmetik med bevarad volym, form och symmetri. I begreppet

ingår omformning genom mobilisering av bröstvävnad och körteladaptation, utnyttjande av lokala lambåer och nyttjande av olika typer av bröstförminskningstekniker [352, 353] .

Mindre volymdefekter kan som regel förslutas efter mobilisering och suturering av vävnaden enbart [354]. Bröstkörteln mobiliseras främst genom att lösa körteln från bröstmuskeln.

Vid större volymdefekter eller när tumören är belägen inom bröstets mediala och nedre delar krävs ofta också en omflyttning av vävnad. Detta sker med lokala lambåer, exempelvis LICAP/ MICAP eller tekniker som vid reduktionsplastik. Reduktionsplastiksnitt vid tumörer i nedre delen av bröstet kan som exempel ge god kosmetik i över 90 % av fallen [355, 356]. I samband med cancerkirurgi hos patienter med makromasti kan samtidigt en reduktion av b as, vilket också underlättar strålbehandling Vid stora resektioner kan en operati kontralaterala bröstet förhindra snedbelastning och ge förbättrad symmetri. nan med onkoplastikkirurgiska tekniker kan undvika mastektomi med bätt livskvalitet. Vid omfattande onkoplastikkirurgi krävs noggrann planeri patienten. Nya operationstekniker måste förankras i det multidis gt utvärderas ur både onkologisk och kosmetisk synpunkt. Större c förutsätter ett nära samarbete mellan bröst- och plastikkirurg.

Risken för postoperativa komplikationer vid bröstbevarande ellt liten men är ökad hos tidigare strålade patienter, överviktiga och rökar bröstoperationer där omformning av bröstvävnaden ingår är också risken viktigt att minimera riskerna för komplikationer så att den onkolo fördröjs.

13.2.1.1 Kirurgisk korrektion efter bröstbevarande kirurgi

Korrektion av ett dåligt kosmetiskt re nde kirurgi kan vara tekniskt krävande, särskilt om strålbehandli kvarvarande bröstvävnaden. Fettransplantation, Z-plastiker, re , eller anpassad latissimus dorsi-lambå är exempel på tekniker för att k eter efter bröstbevarande kirurgi och strålbehandling [358-362 oner efter strålbehandling innebär en ökad risk för postoperativa k erad korrektion kräver ofta plastikkirurgisk specialistkompe dre än 3 månader bör finnas till hands innan bröstkorrigeran

13.2.2 Marginaler vid bröstbevarande kirurgi

- cancer anses ”no tumour on ink” i PAD som tillräcklig radikalitet. En sk marginal på 10 mm eftersträvas vid operation för att reducera risken för

Risken för lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi påverkas av både tumörens biologi [363, 364] och eventuell förekomst av resttumör efter excision. En negativ marginal är ingen garanti för frånvaro av resttumör i bröstet, men innebär som regel en tillräckligt liten resttumör för att postoperativ onkologisk efterbehandling ska kunna hantera denna [365]. Redan tidigt i den bröstbevarande kirurgins historia visade seriesnittning av mastektomipreparat hos patienter lämpliga för bröstbevarande kirurgi ytterligare maligna foci i drygt 60 % av fallen [366, 367].

Efter ett internationellt konsensusmöte 2013 definieras negativ marginal som ”no tumor on ink”, det vill säga ingen tumörväxt i resektionsranden [368]. En negativ kirurgisk marginal minimerar risken för lokala återfall. Vidare marginaler än ”no tumor on ink” förefaller dock inte ytterligare påverka risken för lokala återfall. I en metaanalys jämfördes risken för lokala återfall i studier med marginalkrav på 1 mm, 2 mm respektive 5 mm. Ingen signifikant skillnad i lokala återfall kunde noteras mellan dessa studier [369].

En positiv marginal innebär en dubblerad risk för lokala återfall [369] och den ökade risken kvarstår vid långtidsuppföljning [370]. Effekten av en positiv marginal kan minskas med strålbehandling och systembehandling, men inte till fullo kompenseras för [etta gäller även vid en mer gynnsam tumörbiologi. Vid ER-positiva tumörer inn marginal en 3-faldigt ökad risk för lokala återfall [369]. Risken för lokala åte trippelnegativ bröstcancer, oavsett typ av kirurgi [374].

För att minimera risken för reoperation på grund av bristande radikalit d partiell mastektomi excidera tumören med en cm-bred makrosk ra denna med preparatröntgen. Det är viktigt att kirurgen tydligt m orientering med suturer och clips så att radiolog och patolog kan avgöra rd. Patologens granskning av sidoresektionsränderna har störst värde inför till reoperation. Vid positiv marginal, det vill säga tumörväxt i resektionsranden (”tumour on ink”), bör reoperation utföras så att radikalitet uppnås [368].

Även efter preoperativ behandling kan vid br anstående definition av radikalitet tillämpas [375-377]. Inför ki esttumörs utbredning med bilddiagnostik och klinisk undersökni nor tas med sedvanlig marginal. Vid kliniskt och radiologiskt komplett rem r kolmarkerade tidigare tumörområdet bort men utan mar

13.3 Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi

Rekommen

- Vid mast lltid informeras om möjligheten till direkt- och senrekon –

Andelen sivt minskat på grund av minskad tumörstorlek vid diagnos och ök opiastikkirurgi och preoperativ behandling. Mastektomi är dock fo till bröstbevarande kirurgi och intar fortfarande en viktig plats i be d flera indikationer:

- atorisk tumör eller annan T4-tumör efter preoperativ behandling.
- Vid stora tumörer som progredierar under preoperativ behandling. Plastikkirurgisk kompetens kan vara nödvändig för att uppnå maximal radikalitet och hudtäckning.
- Vid lokalt återfall efter tidigare partiell mastektomi med strålbehandling. Ett nytt bröstbevarande ingrepp kan dock övervägas om strålbehandling mot bröstet inte tidigare givits eller om god lokal kontroll ändå bedöms som sannolik.
- Vid multicentriska tumörer där ett bra estetiskt resultat inte kan uppnås med bröstbevarande kirurgi.
- Vid persisterande positiva marginaler efter utvidgad excision efter partiell mastektomi.

- Vid utbredd växt av tumör mikroskopiskt i flera resektionsränder efter partiell mastektomi.
- Om storleksrelationen mellan tumören och bröstet är sådan att ett bra estetiskt resultat inte kan åstadkommas med partiell mastektomi ens med onkoplastikkirurgiskt ingrepp eller preoperativ behandling.
- Vid kontraindikationer till postoperativ strålbehandling.
- Om patienten efter information om de kirurgiska alternativens påverkan på överlevnad, risk för lokalrecidiv och komplikationer, själv önskar mastektomi och inte anser att ingreppet påverkar livskvaliteten negativt.

Även efter mastektomi fordras att resektionsränderna är fria från tumörväxt[illegible] kompletterande ingrepp utföras. Om inte reoperation bedöms som möjlig k[illegible]g av bröstkorgsväggen ges [380], se kapitel 14 Postoperativ strålbehandling.

Patienter som planeras för mastektomi ska informeras om möjligheten [illegible] senrekonstruktion, se avsnitt 13.8 Rekonstruktiv kirurgi. Om rekonstru[illegible]s på hemsjukhuset ska information om möjlighet till remiss ges. Data[illegible]gister för Bröstcancer visar en ökning av antalet direktrekonstruktione[illegible]rstående betydande regionala skillnader i andelen mastektomerade vil[illegible] En enkätundersökning bland Bröstcancerförbundets medlemma[illegible]så på stora regionala skillnader när det gäller vilken information som kvin[illegible] om olika alternativ rörande rekonstruktion.

Symmetrikirurgi vid mastektomi (bilateral ma[illegible] skäl) i samband med canceroperationen är olämpligt på gru[illegible]r som kan fördröja den onkologiska efterbehandlingen. Att se[illegible] för symmetri är liksom mastektomi pga cancer förenad med komplikation[illegible]g sikt, exempelvis infektion, serom, sårläkningsproblematik och skulde[illegible] för ett symmetriingrepp bör noga vägas mot den individuella risken i[illegible]h sövning liksom mot risken för komplikationer på kort- och l[illegible]

13.4 Kirurgisk staging/behandling av axillen

Rekommen[illegible]

- Sta[illegible]ymfkörtlar med portvaktskörtelbiopsi är standardförfarande i sar[illegible]kliniskt nodnegativ invasiv bröstcancer (++++) (A).
- Vi[illegible]av patienter utan fastställda axillmetastaser rekommenderas att [illegible]psi utförs efter den preoperativa behandlingen (+++) (B).
- [illegible]l primär kirurgi utförs vid preoperativt fastställd axillmetastasering, samt [illegible]körtelbiopsi visar makrometastaser i fler än 2 portvaktskörtlar (++) (B).
- [illegible]ing utförs inte hos patienter med mikrometastaser i portvaktskörtlar vid primär kirurgi (++) (B). Vid mikrometastaser hos en patient som opererats med mastektomi ska inklusion i SENOMIC-studien rekommenderas.
- Vid begränsad axillmetastasering (verifierad metastasering och upp till 3 misstänkta körtlar vid initial utredning), och god respons med klinisk nodnegativitet efter preoperativ behandling, kan operation med portvaktskörtelbiopsi eller TAD övervägas (++) (B). Minst 3 portvaktskörtlar bör tas bort vid ingreppet (++).
- Axillutrymning efter preoperativ behandling hos kliniskt nodpositiva patienter utförs vid preoperativt utbredd axillmetastasering (+++) (A) samt då portvaktskörtelbiopsi eller

REMISSVERSION

targeted axillary dissection", TAD, efter behandling visat viabel rest av metastas oavsett metastasens storlek (++) (B).

Att undersöka axillstatus ger prognostisk information och vägledning om valet av postoperativ tilläggsbehandling. Axillkirurgi är därmed framför allt ett diagnostiskt ingrepp [381-384]. Axillutrymning var tidigare standardingrepp för staging av axillen, men detta har nu ersatts av portvaktskörtelbiopsi.

Kliniskt lymfkörtelstatus har låg sensitivitet och specificitet [385]. Tumörkaraktäristika och kliniska data om tumören räcker inte för att identifiera patienter med lymfk[illegible]36]. Inte heller är modern bilddiagnostik med ultraljud tillräckligt säker för att va[illegible] etod av axillen [387]. Axillutrymning har en hög sensitivitet, 97–98 %, för att upp[illegible], men den terapeutiska effekten är inte lika tydlig som för den primära b[illegible]ven eller dåligt genomförd axillkirurgi med få körtlar kan leda till att man u[illegible]let, vilket får konsekvenser för den postoperativa behandlingen [388].

Axillkirurgi medför en risk för armsjuklighet med lymfödem, sm[illegible]kränkning [389-392]. Uppgifterna om prevalensen armsjuklighet hos ax[illegible]ar, men sannolikt har omkring 20–30 % av patienterna subjektiva armbesvär p[illegible]den av armbesvär ökar med ingreppets omfattning och ytterligare om s[illegible]mot axillen.

I dag är portvaktskörtelbiopsi rutin som stagi[illegible]körtlar för patienter med kliniskt fri axill. Metoden innebär att den förs[illegible]nerar brösttumören (portvaktskörteln) identifieras med hj[illegible]blåfärg (eller supraparamagnetisk järnoxid (SPIO)) [illegible]lyseras. Portvaktskörteltekniken har utvärderats i en rad studier som visat l[illegible]ns, hög sensitivitet, låg armsjuklighet och låg incidens av a[illegible] jämförbar överlevnad [393-411]. Även vid multifokala tumörer kan [illegible]opsi användas, eftersom de senaste systematiska översikterna visa[illegible]ekvensen och den falskt negativa andelen är jämförbara med portvak[illegible]fokala tumörer [412]. Vid inflammatorisk bröstcancer rek[illegible]lag detektionsfrekvens och hög andel falsk negativa fortfarande axill[illegible]nskapliga underlaget är sparsamt [413].

Portvaktskörtel[illegible]erad i axillen, men kan i vissa fall, oftast hos medialt belägna tumörer, f[illegible]alisationer, företrädesvis parasternalt. Frekvensen parasternalt belägna p[illegible]5–16 %, mest beroende på om isotopen injiceras subkutant eller djupt per[illegible]v att identifiera parasternala portvaktskörtlar är oklart men sa[illegible]h rekommenderas inte rutinmässigt i Sverige. Om portvaktskörteln inte ka[illegible]peration rekommenderas axillutrymning.

In[illegible]/s av portvaktskörtlar sker med fryssnitt, och hematoxylin-eosinfärgning har en se[illegible]–80 % [415, 416]. Då fryssnitt av portvaktskörteln således är associerad med en högre risk för falskt negativt svar än postoperativ analys, förbrukar delar av vävnadsmaterialet och är tids- och resurskrävande, rekommenderas inte metoden för rutinmässig användning. I de fall man på grund av hög samsjuklighet vill undvika flera sövningar och operationer kan man även fortsättningsvis göra fryssnitt intraoperativt.

Vid mikrometastas i portvaktskörteln har tidigare axillutrymning varit rutin, då ytterligare sjuk körtel finns i 10–25 % [417, 418]. Mikrometastaser är förenade med en sämre prognos än nodnegativitet, och är framför allt en markör för risk för fjärråterfall och en indikation för postoperativ medicinsk tilläggsbehandling [419]. Resultat från två randomiserade studier

understödda av flera registerstudier med prospektivt insamlade data visar att axillutrymning inte ger någon överlevnadsvinst vid kliniskt nodnegativ sjukdom där 1–2 portvaktskörtlar uppvisar mikrometastas. Risken för axillåterfall är låg även då man avstår från axillutrymning, och vinsten är en lägre armsjuklighet [420-422]. Således talar tillgänglig evidens för att avstå axillutrymning vid enbart mikrometastas i portvaktskörteln. De båda randomiserade studierna inkluderade patienter med en låg tumörbörda och en god systemisk behandling. Majoriteten av patienterna var opererade med bröstbevarande kirurgi och fick strålbehandling vilken delvis omfattade axillen. Evidensen är liten vad gäller patienter som opereras med mastektomi, varför denna patientgrupp bör rekommenderas inklusion i SENOMIC-studien för uppföljning.

Vid kliniskt nodnegativ sjukdom, med primär kirurgi och makrometastas i p[illegible]ar axillutrymning tidigare varit standardbehandling, men rekommenderas nu er[illegible] makrometasering i fler än 2 portvaktskörtlar, och då strålbehandling mot axi[illegible] systembehandling inte kan ges.

Tre prospektiva randomiserade studier inkluderande kliniskt nod[illegible] makrometastaser i 1-2 portvaktskörtlar har ej visat skillnader avs[illegible]eller risk för axillrecidiv, då portvaktskörtelbiopsi enbart respektive portv[illegible]lbehandling mot axillen jämförts med kompletterande axillutrymning [42[illegible]

I Z0011-studien randomiserades patienter med brös[illegible]och metastaser i portvaktskörteln till axillutrymning eller ingen ytterli[illegible]lanen var att inkludera 1 900 patienter, men studien stängde i förtid p[illegible]nstakt och få händelser. De 891 patienter som inkluderades var en[illegible]–[illegible]% med tumörer ≤2 cm, 85 % ER-positiva tumörer) där 4 % h[illegible]d enbart ITC och >1/3 bara mikrometastas. De som randomiserad[illegible]de ytterligare sjuka lymfkörtlar i 27 %. Fördelningen av patienter m[illegible]metastaser var ojämn mellan randomseringsgrupperna (större andel i ”portvaktskörtel enbart-gruppen”), och tvärt emot protokollet inkluderades ocks[illegible]fler än två portvaktskörtlar med metastaser (10 % av inkluderade patienter)[illegible]s ojämnt mellan randomiseringsgrupperna (större andel i gruppen som axill[illegible]ioden var således redan initialt bättre i gruppen som randomiserades[illegible]lbiopsi. Strålbehandlingen som gavs innehöll höga strålfält i 60 %,[illegible]rotokollet) även axillstrålbehandling [427]. Långtidsuppföl[illegible]blicerades år 2017 [423]. Resultaten vid 10-årsuppföljning visade in[illegible]berna avseende totalöverlevnad (86 % vid portvaktskörtel enbart, 8[illegible]eller fjärrmetastasfri överlevnad (80 % vid portvaktskörtel enbart, 7[illegible]Ingen signifikant skillnad sågs heller avseende risk för ax[illegible]ortvaktskörtel enbart, 6,2 % vid axillutrymning).

Z[illegible]nde retro- och prospektiva kohortstudier [428, 429], samt kunskapen att en[illegible]tienter med sjuk portvaktskörtel har ytterligare sjukdom i axillen [405, 430] är gr[illegible]ationella consensusrekommendationer att avstå axillutrymning vid 1-2 portvaktskörtlar med makrometastasering för patienter med bröstbevarande kirurgi och efterföljande strålbehandling [431, 432]. En bekräftande meta-analys publicerades 2021 [433]). Flera randomiserade studier avseende axillutrymning eller ingen ytterligare kirurgi vid makrometastas i portvaktskörteln pågår och kommer att tillföra ytterligare evidens [434, 435].

SENOMAC-studien stängs/stängdes för inklusion 2021-12-31. Efter SENOMAC-studiens avslutande känns det med nuvarande kunskapsläge således rimligt att avstå kompletterande axillutrymning vid kliniskt nodnegativ sjukdom där portvaktskörtelbiopsi visar 1-2

REMISSVERSION

makrometastaser och där strålbehandling mot regionala lymfkörtlar planeras och adekvat systembehandling kan ges.

AMAROS-studien, publicerades 2014, och visade att strålbehandling mot axillen kan ge samma regionala kontroll som axillutrymning men med lägre armsjuklighet [424]. I studien randomiserades 1 425 lågriskpatienter (T1–T2, 80 % med tumörer ≤2 cm) med metastas i portvaktskörteln till axillutrymning eller strålbehandling mot axillen [424]. Över 1/3 av inkluderade patienter hade dock bara ITC eller mikrometastas i portvaktskörteln, och bland dem som randomiserades till axillutrymning hade 33 % ytterligare sjuka lymfkörtlar. Systembehandling gavs till 90 % av patienterna, och strålbehandling till drygt 85 % av patienter [illegible] operationstyp (80 % bröstbevarande kirurgi). Strålbehandlingen gavs med er[illegible] omfattade såväl level III som fossa supraclavicularis. Efter 6 års uppföljning [illegible] ing mot axillen samma regionala kontroll som vid axillutrymning och lägre arms[illegible] sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad var jämförbar i de båda st[illegible]

I OTOASOR-studien med likande upplägg men med en ”medelrisk population” hade randomiserade till axillutrymning ytterligare sjuka körtlar i 38 % [illegible] ppföljning gav strålbehandling mot axillen en jämförbar risk för axillrecidiv[illegible] i överlevnad samt totalöverlevnad som axillutrymning, men en lägre arms[illegible] handling mot axillen måpste således vid begränsad tumörbörda i axillen se[illegible] dlingsalternativ till kompletterande axillutrymning men med lägre armm[illegible]

13.4.1 Portvaktskörtelbiopsi i samband med preoperativ behandling

Sentinel node-biopsi efter preoperativ[illegible] nodnegativa patienter är idag standard [436-438]. Såväl prospektiva [illegible] yser har visat detektionsfrekvens och falskt-negativ kvot fullt jämför[illegible] i ses före neoadjuvant behandling [439-442]. Initialt kliniskt nodnegativa patien[illegible] ...tektionsfrekvens (94-96 %), falskt negativ kvot (6-7 %) och axillrecidiv-[illegible] n vid primär kirurgi [133, 439, 441, 442]. En andel av de kliniskt nodnegativ[illegible] ortvaktskörtelbiopsi före preoperativ behandling skulle upptäcka[illegible] wnstagas i axillen, bli portvaktskörtelnegativa efter behandling och [illegible] strålbehandling mot axillen, med lägre armsjuklighet och utan förhöj[illegible] [133, 443, 444]. Om portvaktskörtelbiopsi efter preoperativ behandling visa[illegible] nor ska kompletterande axillarutrymning utföras oavsett mängder[illegible]

Att indik[illegible] i axillen med exempelvis kol eller magnet-/isotopfrön innan be[illegible] e sätt att kunna studera effekten av cytostatikabehandlingen [445-449]. Vi[illegible] sjukdom är axillutrymning ännu standard, men för patienter med be[illegible] sering i armhålan vid diagnos (verifierad axillmetastasering med max 3 m[illegible] vid primärdiagnostik) och kliniskt nodnegativitet (ycN0) efter neoadjuvant be[illegible] an överväga portvaktskörtelbiopsi (blåfärg samt isotop) med uttagande av minst 3 sentinel node-körtlar eller ”targeted axillary dissection”, TAD [450]. Med användande av både blåfärg och isotop, och uttagande av mer än två sentinel nodes kan den falskt negativa kvoten minskas [451-453].Om PAD bekräftar friska sentinel nodes (vid TAD inklusive indikerad körtel) bör man kunna avstå axillarutrymning [133, 454, 455].

REMISSVERSION

13.5 Kirurgi vid lokoregionala återfall

Rekommendationer

- I samband med diagnosen av lokoregionalt återfall bör mellannålsbiopsi utföras, och preoperativ behandling övervägas vid multidisciplinär konferens (B). Likaså bör metastasscreening utföras (A).
- Mastektomi är standardbehandling vid isolerade lokala återfall i bröstet efter bröstbevarande kirurgi (+++) (A).
- I de fall postoperativ strålbehandling inte tidigare har givits, kan förny[illegible]le kirurgi övervägas (++) (B).
- I selekterade fall kan nytt bröstbevarande ingrepp övervägas även efte[illegible] strålbehandling (++) (C).
- I samband med bröstingreppet bör en förnyad axillstaging med [illegible] utföras, oavsett om patienten tidigare är opererad med axi[illegible] portvaktskörtelbiopsi (+) (C).

Vid lokoregionala återfall ställs diagnosen med grovn[illegible] ingen kartläggs med bilddiagnostik och eventuell indikering görs. Strategi[illegible]r diskuteras vid multidisciplinär konferens. Preoperativ behan[illegible] att man ska kunna evaluera effekten av vald behandling.

I samband med diagnosen av lokoregi[illegible] etastasutredning utföras. Samtidiga fjärrmetastaser finns hos 15–30 % av [illegible] återfall (A) [456-458].

Mastektomi är standardbehandling[illegible]ala återfall i bröstet efter bröstbevarande kirurgi [459, 460]. Ett nytt bröstbe[illegible]kan övervägas då strålbehandling inte tidigare givits, eller i selekterade fall ä[illegible]andling [461-464]. Ett nytt bröstbevarande ingrepp ger vid 5-årsuppföljning [illegible]6–78 % [465, 466], och påverkar inte fjärrmetastasfri [illegible]levnad [462, 463]. Vid god selektion (tid till lokalt återfall > 2 år, å[illegible]och radikalt exciderat lokalrecidiv där hormonbehand[illegible]en lokal kontroll som inte skiljer sig från den vid mastektomi [46[illegible]

Vid lokal[illegible]tektomi görs lokal excision med vid marginal [469]. Vid växt mot djup[illegible]nde del av muskel eller del av thoraxvägg krävas [470, 471]. Vid ut[illegible]stikkirurgiska tekniker såsom delhudstransplantation eller lambåer be[illegible]rurgisk radikalitet och täckning.

I s[illegible]östingreppet bör även en förnyad axillstaging med sentinel node-biopsi öv[illegible]om patienten tidigare är opererad med axillutrymning eller sentinel node-biopsi. En ny portvaktskörtel hittas i 60-70 % och ligger inte sällan aberrant, det vill säga på annan plats än i den ipsilaterala axillen [472-475]. Skintigrafi med bildtagning ökar sannolikheten att en ny portvaktskörtel hittas [476]. Om portvaktskörtel inte återfinns vid skintigrafi, och ej heller peroperativt återfinns med den handhållna proben, bör man hos patienter som tidigare genomgått axillutrymning, avstå från förnyat axillingrepp [477]. Tilläggsvärdet av en ny axillstaging bör diskuteras på MDT, men har i ett flertal, men inte alla studier, bedöms tillföra väsentlig information inför valet av system- och strålbehandling [473, 477, 478]. Av de metastatiska sentinel node körtlar som upptäcks vid re-SN har 40 % påvisats på aberrant lokalisation [473].

REMISSVERSION

För att minska risken för nya lokoregionala återfall och fjärråterfall bör systemisk behandling erbjudas efter radikalt syftande kirurgi och strålbehandling där detta tidigare inte givits [479, 480]. Allt fler studier rörande rebestrålning publiceras och kan övervägas till selekterade patienter [466, 481-486]. Endokrin behandling med TAM för hormonkänsliga lokala återfall minskar såväl risken för lokala återfall som sjukdomsåterfall med 10 respektive 21 % [487]. Systembehandling med cytostatika minskar risken för såväl återfall som död hos patienter med isolerade lokoregionala återfall oavsett hormonreceptorstatus, även om effekten är mest uttalad hos patienter med hormonreceptornegativa återfall [488].

13.6 Kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom

Rekommendationer

- Vid metastaserande sjukdom kan individanpassad palliativ kirurg

Vid primärdiagnos av bröstcancer har cirka 3 % av patienter sjukdom [489]. Mastektomi kan vara indicerad som palliation vid hud ade tumörer av hygieniska skäl och för att minska smärta och obeha

Om kirurgi av primärtumören påverkar överlevnade ring är omdiskuterat, men några studier talar för att man kan ha en överl en när fjärrmetastaser finns redan vid diagnostillfället [490, 491] (Referene s av: Soran et al; Ann Surg Oncol 2018; 25:3141-3149, Xiao et al, 512 och Yu et al, Ann Surg oncol 2021:28:5059-5070), medan and ågon effekt av mastektomi på överlevnaden [492-494] (Referenserna ras med Khan et al; JCO 2020; Meeting Abstract 2020 ASCO An oi: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA2, Reinhorn D, Mutai R, Yerush , Amir E, Gold- vaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast can iew and meta-analysis. Breast. 2021;58:173–81 och Bjelic-Radisic V, Fitzal F , Egle D, Greil R, et al. Primary surgery versus no surgery in synch t cancer: patient-reported quality-of-life outcomes of the prospective ABCSG-28 Posytive Trial. BMC Cancer. 2020;20(1):392. https://doi.org)-06894-2. Tidigare ref. Fitzal utgår.). Selection bias och intensitet g gör resultaten svårtolkade. I subgrupper av patienter, exempel ter med initialt begränsad tumörbörda, och god effekt av behandli r inte uteslutas [495] (Referensen kommer att kompletteras med M g Oncol 2020:27:2711-2720). Således fordras här ett individuellt st enskilt fall, där patientens önskemål noga vägs in i beslutet [496].

A av fjärrmetastaser hänvisas till kapitel 19 Behandling av oligometastaser.

13.7 Kirurgisk behandling vid duktal cancer in situ

Rekommendationer

- Kirurgin följer de principer som gäller för invasiv bröstcancer. Strålbehandling kan erbjudas efter bröstbevarande kirurgi (++++) (A).
- Vid operation av DCIS rekommenderas en bredare marginal (> 2 mm) än vid invasiv bröstcancer (++++) (A).

- Då preoperativ utredning givit DCIS-diagnos sker en uppgradering till invasiv cancer i 20–30 % av fallen. Stadieindelning av axillen med portvaktskörtelbiopsi rekommenderas vid mastektomi eller då bilddiagnostik eller grovnålsbiopsi ger misstanke om invasivitet.

Duktal bröstcancer in situ (DCIS) diagnostiseras oftast som en asymtomatisk förändring vid hälsokontrollen med mammografi och utgör cirka 10 % av all bröstcancer i Sverige. Kirurgisk excision av förändringen i bröstet följer de principer som gäller för invasiv bröstcancer, och partiell mastektomi följt av strålbehandling kan erbjudas alla patienter där radikal excision av förändringen är möjlig med bevarad kosmetik (A). Indikationerna för postop[illegible] strålbehandling presenteras kapitel 14.

Det saknas randomiserade studier som jämför partiell mastektomi och mast[illegible] effekten på överlevnad och lokala återfall vid DCIS. DCIS har dock in[illegible] diskontinuerligt växtsätt med fria ”gaps” på 0–5 mm, och mer sällan u[illegible]n snäv negativ marginal vid DCIS kan i högre grad än vid invasiv [illegible]kera förekomst av resttumör. I konsensusriktlinjerna rekommenderas därför en[illegible] [illegible]2 mm) än vid invasiv bröstcancer [365, 498]. En negativ marginal halverar [illegible]återfall jämfört med en positiv marginal. En marginal < 2 mm innebär en högre [illegible]rfall än vid marginal ≥ 2 mm. Med en fri marginal om 2 mm minimeras ri[illegible]fall, och vidare marginaler än 2 mm sänker inte risken ytterligare [499].

Negativ marginal snävare än 2 mm är inte ens[illegible]eoperation, utan kräver ett individuellt ställningstagande där andr[illegible]g såsom utbredning och typ av DCIS nära resektionsrand, vilken rese[illegible], kvarvarande förväntad livslängd, kosmetiskt slutresultat vid eventuell re[illegible]nskemål samt typ av planerad efterbehandling. I flera av de rando[illegible]na om bröstbevarande kirurgi med eller utan strålbehandling vid DCIS var marginalkravet endast ”no tumor on ink” och här har man uppnått goda långtidsresultat avseend[illegible]500]. Att optimera den lokala kontrollen är dock betydelsefullt eftersom 5[illegible]fallen är invasiva med en associerad risk för bröstcancerdöd[illegible]

Mastektomi är f[illegible]tbredda förändringar av DCIS, och omedelbar rekonstruktion [illegible]patienter som inte har någon kontraindikation för detta ingrepp ([illegible]

Stadieinc[illegible]rtvaktskörtelbiopsi rekommenderas när mastektomi ska utföras lik[illegible], klinik eller biopsi ger misstanke om invasivitet. Vid höggradig DCIS, st[illegible]som palpabel tumör uppgraderas en betydande andel av tumörerna till in[illegible]itiva PAD-utlåtandet. På grund av risken för armsjuklighet också efter pc[illegible]psi rekommenderas dock i första hand reoperation med portvaktskörtelbiopsi fö[illegible]t invasivitet [503].

13.8 Rekonstruktiv kirurgi

Rekommendationer

- Rekonstruktiv kirurgi med implantat ska utföras på plastikkirurgisk enhet eller bröstenhet med specifik kompetens inom rekonstruktionskirurgi, vilket också förutsätter en stor volym av patienter (B).

- Rekonstruktiv kirurgi med egen vävnad ska utföras på enhet med plastikkirurgisk kompetens (A).
- Övervikt och rökning är relativa kontraindikationer vid all rekonstruktionskirurgi (B).
- När direktrekonstruktion övervägs bör hänsyn tas till planerad eller trolig onkologisk efterbehandling. Kontralateral korrigering vid bröstcancerkirurgi görs även den med beaktande av planerad eller tänkbar onkologisk behandling och under förutsättning att patienten är normalviktig och inte röker. Patienten bör i samtliga fall informeras om komplikationsrisker såsom infektion och blödning, vilka skulle kunna fördröja den onkologiska behandlingen, samt om sena komplikartioner som kapsel[illegible] ärrbildning och sensibilitetsnedsättning (B–C).

13.8.1 Känslomässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion

Rekommendationer

- God bröstsymmetri ger bättre kroppsuppfattn[illegible] sjuklighet och ökad livskvalitet (++).

Bröstcancerkirurgi är förenat med en ö[illegible]rm av nedsatt självkänsla, störd kroppsuppfattning, påverkan på[illegible]ch depression [504-506]. Bröstbevarande kirurgi och mastektor[illegible]har visats ge en bättre kroppsuppfattning och hälsorelater[illegible]mi [507-512], och sambandet förefaller vara extra uttalat hos yng[illegible]514]. Efter mastektomi ses också en lägre nöjdhet med operationens ko[illegible] och en större andel patienter som ångrar sitt val av operationstyp [514-516]. Brös[illegible]r kroppsuppfattningen varierar dock mellan olika kvinnor [517, 518]. För [illegible]ktivt önskat mastektomi utan rekonstruktion förefaller kropp[illegible]mindre [519]. Hos kvinnor som önskar rekonstruktion ger såväl direkt-[illegible]förhöjd självkänsla och förbättrad livskvalitet jämfört med enbart mas[illegible]

Jämförel[illegible]rekonstruktion avseende psykiska reaktioner försvåras av att patienter[illegible]er av sjukdomsförloppet. Sammanfattningsvis tyder forskning på att br[illegible], oavsett direkt eller senare, leder till minskad psykosocial sjuklighet och fö[illegible]er de senaste åren har validerade formulär tagits fram som bättre kan m[illegible]taten efter rekonstruktion [521].

13.8.2 Rekonstruktionsmetoder efter mastektomi

Rekommendationer

- Vid mastektomi ska patienten alltid informeras om möjligheten till direkt- och senrekonstruktion (A–B). I informationen ska:
- det vetenskapliga underlaget med jämförelser mellan olika rekonstruktionsmetoder och tidpunkt för rekonstruktion avseende patientnöjdhet, kosmetik och onkologisk säkerhet kortfattat redovisas risken för lokala återfall är inte större efter direktrekonstruktion med enbart implantat än efter enbart mastektomi (++)

- informeras om att nytillkommen svullnad efter implantatrekonstruktion eller tidigare kosmetisk implantkirurgi kräver bedömning med ultraljud, och vid vätska även ultraljudsledd punktion för att utesluta bröstimplantatassocierat lymfom (BIA-ALCL, Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma).

- Rekonstruktion med autolog vävnad från buken (DIEP) varken ökar risken för eller försvårar upptäckten av lokala återfall (B).
- Direktrekonstruktion är kontraindicerat vid avancerad, inflammatorisk bröstcancer (A).
- Vid tidigare strålbehandling bör rekonstruktion med implantat utföras med stor försiktighet på grund av ökad komplikationsrisk såsom infektion, kapselkontraktu[illegible] [illegible]netik (B–C).
- Vid tidigare strålbehandling är det lämpligt att genomföra rekonstrukt[illegible] [illegible]vnad, antingen enbart eller i kombination med implantat (C). Även vid [illegible] rekonstruktion ses fler komplikationer och sämre resultat än vid [illegible]ad vävnad.
- Vid planerad postoperativ strålbehandling bör direktrekor[illegible] [illegible]lantat eller lambå utföras med försiktighet och med noggrann inf[illegible]enten, eftersom strålbehandlingen innebär en ökad risk för kapselkont[illegible]s och sämre kosmetik (B–C).

Alla kvinnor som mastektomeras ska informe[illegible]rekonstruktion. Det är viktigt att patienterna informeras om [illegible]lar. Vid rekonstruktion återskapas bröstets volym och form m[illegible]en (autolog) vävnad eller en kombination av dessa metoder. För at[illegible]nan behöva operera det andra bröstet. Absolut symmetri uppnås [illegible]atienten bör informeras om att en viss kvarvarande asymmetri är förvänta[illegible]logisk behandling eller planerad genetisk utredning, vilka kan påverka l[illegible]v det kontralaterala bröstet, beaktas vid beslutet att göra en samtidig kontral[illegible]ion eller senare. Vid operation på den friska sidan ska patienten informeras [illegible]för komplikationer såsom ärrbildning och sensibilitetsned[illegible] bröstreduktion eller mastopexi där bröstvävnad ska tas bort finns en kl[illegible]r finnas en mammografi- eller MR-undersökning som inte är äldre än 3 måna[illegible]gi. Även om vetenskaplig evidens saknas för den exakta 3-månadsg[illegible]n relativt färsk bilddiagnostisk undersökning är gjord inför kirurgi fö[illegible]cidentellt operera ett cancerinnehållande bröst.

Re[illegible] anpassas efter individuella förhållanden, såsom tidigare given st[illegible]ns kroppskonstitution, annan sjuklighet eller riskfaktorer samt patientens ör[illegible]on med egen vävnad (stjälkad lambå, fri lambå eller perforantlambå), ut[illegible]ed plastikkirurgisk kompetens. Patientnöjdhet och komplikationsfrekvens har i an[illegible]er visat sig variera mellan olika sjukhus beroende av bland annat volym, kompetens, vana av metoden och organisation. Man sammanfattar det med att data från enskilda center därför är svåra att extrapolera till andra center [522]. Det pågår en nationell studie för att utvärdera patientnöjdhet efter rekonstruktion, SweBRO (Swedish Breast Reconstruction outcome Study, SweBRO). Rekonstruktion efter mastektomi kan ske antingen i samband med canceroperationen (direktrekonstruktion) eller genom senrekonstruktion vid separat operation. I Sverige varierar andelen kvinnor med bröstcancer som genomgår direktrekonstruktion efter mastektomi mellan olika regioner från några få % till mer än 30 % på vissa håll https://statistik.incanet.se/brostcancer/. Andelen kvinnor som genomgår en senrekonstruktion

REMISSVERSION

varierar sannolikt också nationellt men registreras inte på samma sätt. Inom ramen för SweBRO-studien, nämnd ovan, utfördes under 2016 en nationell enkätundersökning bland patienter som mastektomerats på grund av bröstcancer i Sverige under 2000, 2005 och 2010. Av de 2904 kvinnor som besvarade enkäten hade 31 % genomgått en bröstrekonstruktion, varav 20 % med direktrekonstruktion och 80 % med senrekonstruktion. Av rekonstruktionerna var 58 % implantatbaserade, 31 % autolog vävnadsrekonstruktion och 11 % kombinationsmetoder [523].

Varken rekonstruktion med implantat eller lambå försvårar möjligheten att hitta lokala återfall [524-534].

Studier som jämför olika rekonstruktionsmetoder och tidpunkt för rekonstr patientnöjdhet, kosmetik och onkologisk säkerhet är väldigt få [535-537]. Sa beskrivna tekniker är möjliga vid direkt- respektive senrekonstruktion. Alla k informeras om de olika metoderna och de olika tidsscenarierna.

Vid direktrekonstruktion görs lämpligen en hudsparande alternativt br mastektomi för att spara patientens ursprungliga brösthud. Dett iskt utseende utan ökad risk för lokala återfall [538, 539].

13.8.2.1 Rekonstruktion med implantat

Vid implantatbaserad bröstrekonstruktion placeras p uskulärt. Vid implantatbaserad direktrekonstruktion kan an lantat eller expanaderprotes användas på basen av en rad faktorer t ex brö alitet. Ibland väljs expanderteknik vid direktrekonstrukti t tänjande av vävnaden till en större slutvolym [526]. Det finns expa nvändas permanent för en ettstegsrekonstruktion, men det är var v ett tvåstegsförfarande där expandern fylls på till önskad voly ts till ett permanent implantat. Expandrar har antingen en subkutan påfyllnadsni grerad påfyllningsport. En integrerad port kan påverka möjligheterna till strå ör man bör försäkra sig om dessa förutsättningar när man väljer expander. lika lång beroende på patientens förutsättningar. Om korrigering kan detta med fördel kombineras med eventuell bröstvårterekor

Vid implantatb on används i princip alltid en expander. Expanderingstiden är oftast trekonstruktion, men liknar i övrigt förfarandet ovan. Symmetri vid enkel ktion kan vara svår att uppnå, särskilt vid senrekonstruktion.

13.8.2.2 Rekonstruktion med implantat kombinerat med vävnadsmatrix eller nät

V dermal matrix, ADM) eller nät kan användas tillsammans med implantat ell att bättre kunna återskapa ett brösts naturliga form eller för att kunna använda pe tat utan föregående vävnadsexpansion. Det vetenskapliga underlaget för användande av ADM är begränsat. ADM är dyrt och tekniken associerad med en ökad komplikationsfrekvens samt fler reoperationer [540-542]. En holländsk randomiserad multicenterstudie med 8 deltagande centra visade påtagligt högre kostnader, fler komplikationer och ingen förbättrad livskvalitet eller patientnöjdhet bland de patienter som direktrekonstruerades med ADM jämfört med tvåstegsförfarande (expander till permanent implantat). Konklusionen blev att ADM bör användas med stor försiktighet [543], och patienterna registreras prospektivt och följas för att möjliggöra bra retrospektiva analyser [544]. En färskare svensk randomiserad multicenterstudie visar likaså en högre komplikationsfrekvens i ADM-gruppen men ett jämförbart antal fall med protesförlust [542]. Studien visade vidare att

REMISSVERSION

rekonstruktion med ADM generellt inte ger en högre hälsorelaterad livskvalitet jämfört med rekonstruktion utan ADM, men ger ett bättre patient-rapporterat kosmetiskt utfall liksom mindre svårigheter att hitta en välsittande BH [545].

Vävnadsmatrixen eller nätet sys in som en förlängning av bröstmuskeln, vilket skapar ett större utrymme för implantatet och därmed potentiellt bättre förutsättningar för att använda ett permanent silikonimplantat. Vävnadsmatrix kan ha olika ursprung och kommer från till exempel gris- eller kalvhud. Vid tillverkningsprocessen bearbetas vävnaden så att man bland annat avlägsnar celler involverade i avstötningsreaktioner. Det finns även syntetiska nät på marknaden. För dessa saknas, på motsvarande sätt som för ADM, studier som beskriver
nackdelar och komplikationsfrekvens. De första data från en randomiserad
indikerar en lägre risk för allvarliga komplikationer vid användande av synte

Vid ptotiska bröst och samtidigt planerad reduktion av bröstet kan i st en denuderad dermislambå, så kallad dermal sling, användas för att täcka implantatet.

Prepektoral placering av implantat med nättäckning används . Metoden bör användas med stor försiktighet och endast inom ramen för s ologiska aspekterna, exempelvis möjligheten att upptäcka återfall, inte är

13.8.2.3 Rekonstruktion med stjälkade lambåer med eller utan implantat

Rekonstruktion med stjälkad lambå med eller s i första hand vid senrekonstruktioner på strålbehandlac har vävnadsbrist efter mastektomi. Metoderna kan även vara dstäckning vid excision av utbredda lokala återfall.

Teknikerna nedan kan användas f hela bröstet eller delar av bröstet (vid bröstbevarande kirurgi) och k mbineras med implantat.

- Fasciokutan lamb orakodorsal lambå (så kallad killambå eller ”Göteborgslambå”) med samtidig implantatinläggning [547].
- TDAP-la tery perforator-lambå) eller LICAP-lambå (lateral intercostal artery per mpel på lambåer från ryggen/flanken som baseras på ett litet pe i bröstdefekten med intakt cirkulation.
- La -lambå) är en så kallad stjälkad muskulokutan lambå med vä rande muskel med eller utan hud och fett. Kan användas som partiella mastektomier men även för total autolog rekonstruktion om ettvävnad tas med i lambån, en så kallad extended LD-lambå [548, 549]. neras med samtidig implantatinläggning för volymökning [550, 551].
- ment lambå är rekrytering av vävnad från buken genom friläggning och mobilisering och ommodulering.

13.8.2.4 Rekonstruktion med fri lambå

Rekonstruktion med autolog vävnad är ett särskilt bra alternativ om patienten tidigare fått strålbehandling, då nedsatt elasticitet i vävnaden gör eventuell expansion svår och risken för kapselkontraktur är högre vid implantat/expanderrekonstruktion hos strålade patienter. Sammantaget ökar detta risken för ett mindre gott estetiskt resultat samt smärta och rörelseinskränkning. Senrekonstruktion med fri lambå möjliggör att hud tillförs i tillägg till volym

REMISSVERSION

för att återskapa bröstet. Fri lambå är också ett alternativ för direktrekonstruktion framför allt vid profylaktisk mastektomi, mastektomi hos lågriskpatienter (exempelvis vid utbredd DCIS) med låg risk för postoperativ strålning. Det vanligaste tagstället för fri lambå vid bröstrekonstruktion är buken (se nedan).

DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforator-lambå) [552, 553] är exempel på fri lambå liksom SIEA (superficial inferior epigastric artery) [554], GAP (gluteal artery perforator) [554] och TMG (transverse musculocutaneous gracilis) [555]. Fria lambåer är avancerad kirurgi som kräver mikrokirurgisk kompetens. Förr användes TRAM-lambåer med vävnad från rectusmuskulaturen, men tekniken används i princip inte i dag på grund av r[illegible] bukväggsproblem.

Lambåkirurgi ger patienten nya ärr på tagstället men ett följsamt bröst med d[illegible] som åldras i samklang med patienten. Vävnad kan tas från buken eller från [illegible] där individuella förutsättningar är vägledande vid val av tagställe såsom tid[illegible] tillgång till lokal vävnad, önskan om ärr m.m. Övervikt och rökn[illegible] sårläkningsproblem inom all kirurgi och så även rekonstruktiv b[illegible] ostoperativa vårdtiden vid bröstrekonstruktioner med fri lambå har minsl[illegible] är på de flesta håll i Sverige 4–5 dagar.

13.8.2.5 Rekonstruktion av bröstvårta

Vårt- och vårtgårdsbevarande mastektomi utf[illegible] ind med profylaktisk mastektomi och samtidig rekonstruktion d[illegible] hon vill spara vårta och vårtgård med beaktande av den lilla öl[illegible] et innebär. Även i samband med bröstcancer blir bröstvårtebevarande r[illegible] e. En generell rekommendation är då att tumören ska vara belägen et[illegible] vårtan och att all vävnad under vårtgårdskomplexet ska avlägsnas [illegible] n mängd studier som konkluderar att metoden är säker om man vä[illegible] omsorgsfullt, men några samstämmiga kriterier är inte framtagna. Det saknas r[illegible] dier, och studien med högst vetenskaplig kvalitet är en svensk retrospektivt r[illegible] [557]. Vårt- och vårtgårdsbevarande mastektomi vid bröstcancer[illegible] preoperativ multidisciplinär konferens.

Då bröstvårta o[illegible] har kunnat sparas görs bröstvårterekonstruktion som ett ingrepp i lokala[illegible] rekonstrueras bröstvårtan med lokala hudlambåer som formas till en vå[illegible] av den kontralaterala bröstvårtan tas och transplanteras till det rekonstru[illegible] nipple sharing). Vårtgården kan återskapas med ett fu[illegible] tjuvhud eller med en tatuering. Bröstvårterekonstruktionen sker ofta sa[illegible] korrektionskirurgi/symmetriserande kirurgi.

13.8.2.6 Fettransplantation

T[illegible] kroppseget fett kan användas för att förbättra utseendet och/eller vävnadsegenskaperna efter bröstcancerkirurgi. Fettransplantation kan förbättra vävnadskvaliteten i strålbehandlad vävnad, vilken då blir tjockare, mer elastisk, mindre stram och mer tålig [558]. En ny svensk studie visar att fettransplantation påverkar den strålinducerade fibrosen genom ett förändrat genuttryck [559]. Metoden används också för att korrigera ojämnheter och volymskillnader och kan behöva upprepas för att ge önskat resultat [560]. Att återskapa ett helt bröst med fettransplantation är möjligt men mycket komplicerat och kräver specialutrustning och upprepade operationer [561]. Fettransplantation efter mastektomi anses säkert, medan studier kring fettransplantation in i kvarvarande körtelvävnad efter bröstbevarande kirurgi visat

motsägelsefulla resultat [562-568]. Det bör ha gått minst 2 år efter sektorresektionen innan fettransplantation utförs och det ska finnas en mammografi preoperativt som inte är äldre än 3 månader. Det vetenskapliga stödet för fettransplantation är svagt då randomiserade studier och långtidsuppföljning saknas, men studier pågår internationellt [569-573]. Vad avser stamcellsförstärkta fettransplantationer till bröstdefekter så visar in vitro-studier på en potentiellt ökad risk för återfall, varför den sortens fettransplantation endast bör utföras inom ramen för studier [574].

Fettransplantationer efter bröstbevarande kirurgi bör inte utföras på kvinnor med *BRCA*-mutation eller annan klart ökad risk för bröstcancer. Övriga fall med ökad ri[illegible] på multidisciplinär konferens [573].

13.8.2.7 Fördelar och nackdelar med olika rekonstruktionsmetoder

Hos tidigare strålbehandlade patienter bör direktrekonstruktion med e[illegible]s med försiktighet, då risken för infektion och kapselkontraktur h[illegible] implantatförlust sker i drygt en fjärdedel av fallen [575, 576]. Op[illegible]n vid rekonstruktion med implantat var drygt 3 gångar vanligare h[illegible]e patienter, men ses inte vid autolog rekonstruktion hos strålbehandlade patiente[illegible]enter med postoperativ strålbehandling efter primärrekonstrukt[illegible]n ökad risk för kapselkontraktur och rekonstruktionsförlust. Planera[illegible]nnebär inte att man måste avstå från direktrekonstruktion med implanta[illegible]ste informeras noggrant om risken för komplikationer. Kapselkontraktur l[illegible]smetiskt resultat och smärta och fordra reoperation med kapselkly[illegible]ntatet tas bort [526, 578-584]. I en studie av patienter med bila[illegible]uktioner där ena sidan strålats fanns dock ingen större skillnad vad gäller p[illegible]e mellan sidorna trots en högre grad av kapselkontraktur och komplika[illegible]lade sidan [530, 585]. Liknande resultat visades i en svensk multicenterstu[illegible]an 700 kvinnor som genomgått direktrekonstruktion med imp[illegible]s. Förlust av implantatet efter 5 år sågs hos 10,4 % av icke-strålade, hos 28,2[illegible]ning och hos 25,2 % av de som fått strålbehandling postoperativt. M[illegible]ation skedde hos 44 % av de icke-strålade och hos 66 respektive 59 %[illegible]postoperativ strålbehandling [575]. Majoriteten av patienter med s[illegible]irektrekonstruktion med implantat är nöjda med sitt val av rekonstruktions[illegible]

Vid direk[illegible]plantat är risken för postoperativa komplikationer något högre än vid se[illegible]irektrekonstruktion har inte visats fördröja starten av or[illegible]ing på gruppnivå, men kan teoretiskt ha betydelse för den individuella pa[illegible]rmeras om preoperativt [529, 587-590]. Konvertering till rekonstruktion m[illegible]kan ske i ett senare skede antingen som ett planerat förlopp vid så kallad im[illegible]l autologrekonstruktion eller till följd av komplikationer efter implantatrekonstruktion. Direktrekonstruktion med implantat har inte visat sig ge högre risk för återfall eller bröstcancerdöd [529, 591]. Risken för bröstimplantat-associerat lymfom (BIA-ALCL, se avsnitt 13.8.2.10) är mycket låg, men patienterna bör informeras om att en plötslig svullnad av ett bröst med implantat behöver utredas.

Vid direktrekonstruktion med egen vävnad kan postoperativ strålbehandling också ge en ökad risk för fettnekros, fibros och lambåkontraktur. Detta kan orsaka deformering och asymmetri [580, 591-593]. Metoden för direktrekonstruktion måste anpassas till planerad eller tänkbar onkologisk behandling [594]. Patientnöjdhet vid direktrekonstruktion med lambå anses hög.

Komplikationsfrekvensen är 20–40 % med försenad sårläkning som den vanligaste komplikationen. Oplanerad akut reoperation under vårdtiden sker i omkring 10 % av fallen och lambåförlust rapporteras på de flesta centrum vara 1–3 % [595, 596].

Långtidsresultat efter implantatkirurgi visar en successivt försämrad symmetri över tiden [578]. Kvaliteten på själva implantaten förbättras dock hela tiden, såväl till form som ytskikt, varför tidigare långtidsresultat är svårvärderade. Egen vävnad ger en mer bestående symmetri då form och volym bättre följer kvinnans åldrande och eventuella viktförändring [578, 597, 598]. I en nyligen publicerad studie från USA redovisades bättre patientnöjdhet 1 år efter direktrekonstruktion med egen vävnad jämfört med implantat [599]. Även e[illegible]600] visar högre patientnöjdhet mätt med validerade enkäter hos patienter som s[illegible]med DIEP-lambå än de som fått andra sorters senrekonstruktioner (latissimus d[illegible]eller expander respektive permanenta implantat), detta trots fler komplikationer [illegible] patienterna [600].

I en retrospektiv matchad studie där rekonstruktion med implant[illegible]es avseende kostnader var totalkostnaden jämförbar. På kort sikt k[illegible]åoperation mer, men implantatkirurgin var behäftad med högre kostnac[illegible]utioner [601].

13.8.2.8 Fördelar och nackdelar med direkt- respektive senrekonstruktion

Alla kvinnor som genomgår mastektomi ska i[illegible] till rekonstruktion (se avsnitt 13.1). Beslut om direktrekonstruktion [illegible]multidisciplinär konferens. Det finns en god evidens för att direkt[illegible]nde teknik är onkologiskt säkert och kosmetiskt värdefullt. Om [illegible]albehandling och andra kontraindikationer saknas, kan direktr[illegible]tliga rekonstruktionsmetoder nämnda ovan utföras. Generellt gäl[illegible]e på bröstcentrum med stor erfarenhet och bred kompetens av[illegible]urgi. Direktrekonstruktion med implantat kan göras av rekonstruktionsutbil[illegible]er eller plastikkirurger. Direktrekonstruktion med egen vävnad kräver plastikkir[illegible]s. För bästa resultat bör bröstrekonstruktioner ske i samarbete mellan bröst-[illegible]

Kontraindikatio[illegible] lokalt avancerad sjukdom, psykisk instabilitet eller oförmåga att fö[illegible]d risker och komplikationer innebär. Relativa kontraindikatio[illegible]mer än 30), rökning och annan samsjuklighet där vissa läkemedl[illegible]eller där risker ses vid förlängd operationstid.

Kontrain[illegible]ontraindikationer skiljer sig inte mellan direktrekonstruktion oc[illegible]När det gäller tidpunkt för rekonstruktion finns sparsamt med evidens fö[illegible]osmetiskt resultat eller mest nöjda patienter på sikt. Pågående en[illegible]som utvärderar resultatet 5, 10 och 15 år efter bröstcancerdiagnos (SweBRO).

Se[illegible] efter mastektomi där ingen strålning givits kan utföras när det är medicinskt rimligt och när patienten är mogen. Har patienten strålats bör man dock avvakta minst 12 månader efter avslutad behandling på grund av vävnadstekniska skäl (”ärrmognad”). Traditionellt har man rekommenderat att avvakta med senrekonstruktion tills den största risken för lokalt återfall förlupit [602]. Det har sagts innebära 2 år för implantatkirurgi och 3 år för lambåkirurgi, men denna policy ifrågasätts mer och mer då vetenskapligt underlag för dessa rekommendationer saknas [533, 534].

Att randomisera patienter till olika rekonstruktionsmetoder och olika tidpunkter för rekonstruktionen är svårt. Det pågår studier i Malmö där randomisering mellan expanderrekonstruktion och DIEP-lambå utförs [603].

13.8.2.9 Profylaktisk mastektomi vid ärftlig bröstcancer

Vissa kvinnor med ärftligt betingad hög risk att utveckla bröstcancer, exempelvis kvinnor med en konstaterad mutation i *BRCA1*- eller *BRCA2*-generna eller kvinnor där utredning visat en sannolik autosomalt dominant nedärvning av bröstcancerrisk utan konstaterad mutation, väljer efter onkogenetisk konsultation att utföra bilateral profylaktisk mastektomi d direktrekonstruktion. En bilateral profylaktisk mastektomi beräknas minska a i bröstcancer med minst 90 % (se kapitel 10 Ärftlig bröstcancer). Även här är gt att informera om de olika rekonstruktionsmetoderna som finns. Många kvinno vårtgårdskomplexet. Det är då viktigt att vara radikal vid körtelexcisior vnad under vårtgårdskomplexet. Profylaktiska mastektomier på ärftlig indik efter utredning på en onkogenetisk enhet och då på enheter med god yper av rekonstruktioner. Ett nationellt register för patienter operera skreducerande mastektomi är under uppbyggnad. Avseende indikationer fö tomi hänvisas till kapitel 10 Ärftlig bröstcancer.

13.8.2.10 Anaplastiskt storcellslymfom relaterat till bröstimplantat

År 2011 fann man en relation mellan bröstim form av T-cellslymfom. År 2016 bestämde man sig för att benäm för Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lym lag finns cirka 650 fall rapporterade i världen, varav samtliga är associerade t som antingen lagts för bröstrekonstruktion eller ren bröst anke på den stora mängden kvinnor med bröstimplantat är det en mycket o s. Livstidsincidensen varierar i olika epidemiologiska studier mella /30 000 [604, 605]. Nationella rekommendationer kring handläggning av B ensk Plastikkirurgisk Förenings hemsida (www.spkf.se).

BIA-ALCL kan ndling. Då prognosen däremot är mycket god vid adekvat behandling är ri r vikt. Samtliga patienter som får bröstimplantat måste informer llkommen svullnad av bröstet som uppstår 1 år eller mer efter implanta efter implantatinläggning till BIA-ALCL-diagnos är 8 år. Patienter d och vid serom runt implantatet ska punktion utföras och se r cytologi samt analys av den specifika markören CD30. Viktigt är att den sp n ”BIA-ALCL” framgår i remissen och att en tillräckligt stor mängd vä , 607].

Bl cksså debutera som en knöl i bröstet eller axillen.

Efter diagnos innefattar behandlingen kirurgi med avlägsnande av implantat samt hela kapseln. Vid säkerställd diagnos och bilaterala implantat ska ingreppet utföras på båda sidorna. Materialet ska skickas för samma analys som ovan [608]. Diagnosen ska rapporteras till cancerregistret samt till Svenska bröstimplantatregistret (BRIMP). I världen har 16 dödsfall i BIA-ALCL rapporterats, varav ett i Sverige.

13.9 Lymfödembehandling – kirurgiska metoder

Rekommendationer

- Vid lymfödem i samband med bröstcancer bör patienten få noggrann information och tidig kompressionsbehandling.
- Vid etablerat fettomvandlat lymfödem är fettsugning en väletablerad metod med goda resultat. Det saknas bra studier rörande mikrokirurgisk behandling vid lymfödem. Mikrokirurgisk lymfödembehandling bör därför endast ske inom ramen för studier.

Centralt för lymfödembehandling är prevention, tidig detektion, kompressio[illegible]h viktkontroll. Vid lymfödem bör alla patienter erbjudas lymfterapi. Ett eventu[illegible] kirurgisk intervention ska bedömas multidisciplinärt och av plastikkiru[illegible]tens rörande lymfödem. Patienter med kvarvarande armvolymökning och f[illegible]m trots optimal kompressionsbehandling kan vara aktuella för fetts[illegible]handling har visat mycket goda långtidsresultat men kräver fortsatt livslån[illegible]lling för att bibehålla volymminskningen [609, 610].

Internationellt är mikrokirurgisk behandling av lymf[illegible]eltransferering eller lymfatiko-venösa anastomoser (LVA) ett växande fä[illegible]vser att påverka funktionen av lymfsystemet och därmed mins[illegible]i lymfödemet. De har därmed ingen effekt på den fettomvandlade e[illegible]nkomponenten. Mikrokirurgisk behandling fordrar där[illegible]ör länge så att ödemet fibrosomvandlats. Ödem som föreleg[illegible]igen inte lämpade för mikrokirurgisk behandling. Målet med[illegible]sluta eller reducera kompressionsbehandlingen, lindra[illegible]örbättra livskvaliteten. Det är dock ont om studier som systematiskt utvärdera[illegible]rokirurgisk behandling vid lymfödem eller där man kan särskilja de olika bet[illegible] resultat. Prospektiva studier från Holland och England redovisar förbä[illegible]ktive minskad armvolym vid LVA-kirurgi [611, 612] samt vid ly[illegible]3]. Mikrokirurgisk lymfödembehandling ska därför endast ske inom [illegible]er pågår i Stockholm och Uppsala [613, 614] där två prospektiva ran[illegible]studier för patienter med bröstcancerassocierat lymfödem är öppna för inklu[illegible]

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Postoperativ strålbehandling

Sammanfattning

- För invasiv bröstcancer finns starkt vetenskapligt stöd för att postope ling efter bröstbevarande kirurgi minskar risken för återfall med hälften, re :h minskar den bröstcancerspecifika dödligheten med en sjättedel, relativ -) (A).
- Efter mastektomi finns också data med starkt vetenskapligt stöd ; minskar de lokala återfallen som första händelse med tre f överlevnaden efter 20 år med en sjättedel för tumörer stör och tumörer med lymfkörtelmetastaser (++++) (A).
- Vid bröstcancer med metastas till axillära lymfkörtlar g strålbehandling som innefattar parasternala lymfkörtlar en minskad – % och för död 1–3 % i absoluta tal jämfört med endast lokal str h relativ riskminskning för sjukdomsfri överlevnad 0,86 och fö ++) (A/B).
- Regional strålbehandling ger en lägre ris n än axillutrymning nivå 1–2,5 % mot 13 % (+++) (B).
- Axillutrymning följd av lokoregi r en högre risk för lymfödem än axillutrymning följd av lokal str solut risk 8,5 % mot 4,5 % (+++) (B).
- 3D-planerad lokoregio strålbehandling av vänstersidig bröstcancer som inkluderar parasterno er 1–3 leder med modern teknik till en försumbar risk för sena kardi 10 år hos patienter som saknar riskfaktorer för hjärt-kärls
- Hypofrak ng (behandlingstid cirka tre veckor) har i upprepade randomis värdig effekt och ingen påvisad biverkningsökning (om nå rt med konventionell fraktionering (behandlingstid fem veckor), va rnativet rekommenderas (++++) A).
- H ndling mot bröst eller bröstkorgen med 5,2 / 26 Gy har inte e än 2,67 / 40 Gy avseende lokalt recidiv eller biverkningar i en ie med medianuppföljning på 5 år (+++).
- nerad strålbehandling mot bröst eller bröstkorgen med 5,2 / 26 Gy är ett l standard strålbehandling för patienter > 50 år med invasiv cancer eller DCIS (B). Det hypofraktioneringsschemat ska inte användas hos yngre patienter eller vid regional lymfkörtelbestrålning i avvaktan på mer randomiserade data.
- Andningsstyrd behandling ger ett signifikant minskat dosbidrag till hjärta och lungor (++++) (B). Om medelhjärtdosen utan gating ligger på 7–8 Gy (en dos som ofta uppnås vid vänstersidig lokoregional behandling inkl. parasternalområdet) eller på cirka 4 Gy samtidigt som patienten har riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och lungsjukdom, bedöms gating vara av kliniskt värde (++).

REMISSVERSION

- Hos patienter med rökanamnes är nytta-riskanalyser extra viktigt, speciellt noteras riskökningen för lungcancer efter strålbehandling (+++) (A).
- Strålbehandling bör starta så fort som möjligt efter kirurgin, dock tidigast 3 veckor postop på grund av sårläkning. Varje månads fördröjning leder till en relativ riskökning för lokalt återfall på 8 %, absolut riskökning cirka 0,04–0,3 %/år i 10 år (+++) (B). Fördröjning av strålbehandling har inte visat sig öka dödligheten i bröstcancer (++).
- Postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande operation av DCIS ger en ungefär halverad risk för lokala återfall av både invasiv typ och in situ-typ (++++) (A).
- För alla bröstcancerpatienter medför strålbehandling minskad risk för [illegible] enna positiva effekt måste dock vägas mot biverkningarna av strålbehandlir[illegible]enter kan biverkningarna vara mycket besvärliga och irreversibla.

14.1 Bakgrund

Postoperativ strålbehandling minskar risken för lokala återfall oc[illegible]ncerspecifika överlevnaden både efter mastektomi och bröstbevarande kir[illegible].s publikation (2005) med metaanalyser av 23 500 patienter i 46 studier påvisades [illegible]upper en relativ minskning av de lokala återfallen med två tredjedelar[illegible]ncerspecifik överlevnadsvinst efter 15 år [615].

2011 publicerades nya metaanalyser av bröstb[illegible]ch utan postoperativ strålbehandling. Med ytterligare 5 års u[illegible]005 påvisades en signifikant minskning av totalantalet återfall (loka[illegible]all) och signifikant förbättrad total överlevnad [344]. Analyser med motsv[illegible]astektomi publicerades 2014 [616].

Metaanalyserna från 2011 och 201[illegible]soluta minskningen av lokoregionala återfall, fjärråterfall och bröstcancerdödlig[illegible]nde av hur stor grundrisken är för återfall, vilken i sin tur beror av tumörstorlek,[illegible]knutestatus, patientens ålder och operationstyp (bröstbevarande kirurgi [illegible], 616].

Äldre randomis[illegible]erat överrisker för annan dödlighet än i bröstcancer när strålbehandling [illegible]hjärt-kärlsjukdom. EBCTCG:s metaanalys av studier av mastektomier m[illegible]andling som genomfördes 1960–1995 visade att den bröstcan[illegible]rinsten var 5,4 % efter 15 år, medan den totala överlevn[illegible]5]. Skillnaden på 1 %-enhet tillskrivs en ökad risk för kardiova[illegible]n en låg men signifikant ökad risk för lungcancer [615].

I d[illegible]ikten från EBCTCG [617] har man beräknat att en hjärtfrisk kvinna som är[illegible]lbehandling av normalgod kvalitet med en medeldos till hjärtat på 4 Gy lö[illegible] för kardiell dödlighet på 0,3 % till och med 80 års ålder jämfört med om hon in[illegible]dling. Om kvinnan däremot skulle ha en anamnes på tidigare ischemisk hjärtsjukdom eller vara rökare är riskökningen större, 1,2 % inom 30 år eller en ökning från 8 % till 9,2 % [617]. Lungcancer är den vanligaste sekundära cancern efter bröstcancer med en relativ risk på 1,4 efter 5 år och 1,7 efter 15 år [618]. Dock ser risknivåerna för rökare dramatiskt annorlunda ut. I den senaste översikten från EBCTCG [617] visar man att för en 50-årig kvinna som är rökare och som har fått lokal/regional strålbehandling av normalgod kvalitet, med en medeldos till båda lungorna på 5 Gy, är den beräknade risken att avlida av lungcancer 9,4 % utan strålbehandling och 13,8 % med strålbehandling till och med 80 års ålder [617]. Motsvarande riskökning för en icke-rökande kvinna är 0,3 %, eller 0,8 % med och 0,5 % utan strålbehandling.

REMISSVERSION

Strålbehandling måste alltså ges med största noggrannhet till rökande individer och individer med hjärt- eller lungsjukdom. Det gäller indikationsmässigt men givetvis också ur strålbehandlingsteknisk synvinkel. Stråldoserna till hjärta och lunga kan till exempel minskas med andningsstyrd strålbehandling, så kallad gating. Denna metod är sedan några år under införande vid svenska strålbehandlingsavdelningar. Läs mer om gating hos Svenska Bröstradioterapigruppen SBRG, www.swebcg.se. En annan lösning, framför allt hos individer med bröstcancer av lågrisktyp men hög risk för hjärt- och lungsjukdom, är att helt avstå eller begränsa strålbehandlingsfälten. Dessutom är det oerhört viktigt att alla rökare får ett maximalt stöd för att kunna sluta röka, vilket leder till minskad risk för att stort antal hälsoproblem (++++).

Postoperativ strålbehandling kan också leda till andra akuta och sena biverkningar som kan leda till försämrad överlevnad. Under pågående strålbehandling är det vanligt med trötthet och sveda i huden (radiodermatit) samt svullnad av bröstet. Pneumoniter är ovanliga men förekommande fall debuterar dessa vanligen inom 1–3 månader efter avslutad strålbehandling [619]. Långtidseffekter på lungfunktionen finns beskrivna i studier på kvinnor som fått lokoregional strålbehandling [620, 621]. Dessa studier är gjorda på material insamlade på 1990-talet utan 3D-dosplanering. Vid strålbehandling av axillen ses förutom lymfödem också ökad risk för armlymfödem [622]. En randomiserad studie har dock visat att strålbehandling ger mindre risk för lymfödem än axillutrymning, ökad armomkrets > 5 cm jämfört med 13 % [424]. Nervskadesymtom från plexus brachialis kan uppstå när strålbehandlingen inkluderar axill och fossa supraclavicularis. Patientens upplevelse av behandlingsbiverkningar var i en retrospektiv studie med uppföljning efter 3–8 år värre vid regional strålbehandling än efter axillkirurgi enbart, 20 % jämfört med 7 %. Vid fraktioneringsdoser 2–2,67 Gy är dock allvarliga neurologiska symtom mycket ovanliga. Risken är större vid höga doser per fraktion (> 4 Gy/fr), hypofraktionering och vid revbensfrakturer inom strålbehandlat område är ytterligare en komplikation [624].

14.2 Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer

14.2.1 Strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi

EBCTCG:s metaanalys av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi från 2011 omfattar 17 studier där kvinnor randomiserats mellan antingen postoperativ strålbehandling mot bröstparenkym eller ingen postoperativ strålbehandling [344]. Efter 10 års uppföljning av totalt 7 287 patienter med friska lymfknutor (N-) 23 % lokala återfall som första händelse efter strålbehandling jämfört med 7 % med strålbehandling. Frekvensen av alla typer av återfall sammanräknat (lokala och fjärråterfall) var 31 % för icke-strålbehandlade patienter och 16 % för strålbehandlade. Den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten var efter 15 år 3,3 % och den totala överlevnadsvinsten 2,8 % för de patienter som strålbehandlats. Bland N+ som inte strålbehandlats hade 43 % fått lokala återfall efter 10 år jämfört med 12 % av de strålbehandlade. Andelen med alla olika typer av återfall sammanräknat var 64 % i den obehandlade gruppen och 42 % för strålbehandlade kvinnor. Motsvarande bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter 15 år var 8,5 %, och den totala överlevnadsvinsten var 10,7 % till förmån för de strålbehandlade. Sammantaget kunde ett dödsfall vid 15 år undvikas för vart 4:e återfall som strålbehandling förhindrat vid 10 år (++++).

14.2.2 Möjligheter att avstå från strålbehandling mot bröstet vid lågrisktumör

I EBCTCG:s metaanalys från 2011 av patienter med friska lymfknutor är högre ålder, låg tumörgrad, ER-positivitet, TAM samt mer omfattande bröstbevarande kirurgi (till exempel ger sektorresektion lägre risk än lumpektomi) gynnsamma faktorer [197]. Med hjälp av dessa faktorer konstruerade författarna tre grupper: en högriskgrupp med ≥ 20 %, en medelriskgrupp med 10–19 % och en lågriskgrupp med < 10 % absolut riskminskning vid 10 år för återfall. Motsvarande absoluta minskning av bröstcancerdödligheten vid 15 år var 7,8 %, 1,1 % samt 0,1 % för de tre grupperna. I två svenska randomiserade studier har man bekräftat att ålder ä[illegible]ktor för återfall, men också lobulär histologi och mammografiskt diagnostiserad t[illegible]else [627].

Kriterier för att avstå från strålbehandling måste dock vara mycket väl [illegible] riskerar man underbehandling som kan leda till ett försämrat utfall. De[illegible] önskvärd tydlighet i en svensk retrospektiv populationsstudie av[illegible]n genomgick bröstbevarande kirurgi 1981–1990 [628]. Trots att vårdprogram[illegible]behandling fick 30 % inte någon sådan och inom 10 år hade över 30 %[illegible]all. Bland patienterna i studien var det dock en minoritet som fick postoperativ m[illegible]ehandling. Det finns flera randomiserade studier som endast inkluderat p[illegible]griskkriterier, i allmänhet en nedre åldersgräns på 55–70 år, pN0, tumörstorlek[illegible]mt ER-positivitet [629-631]. I samtliga dessa studier randomiserades [illegible]t radikal bröstbevarande kirurgi mellan antingen endokrin behandling[illegible]ehandling och strålbehandling. Incidensen av lokala å[illegible]2,5–4,1 % med endokrin behandling enbart, och för de som fic[illegible]krin behandling och strålbehandling låg motsvarande siffra på 0,7–1,3 %.[illegible]na (n = 636) har rapporterat 10 års uppföljning och resultaten låg då p[illegible]d 9 % [632], medan en italiensk studie (n = 749) som rapporterat 9 å[illegible]sade 3,4 % lokala återfall med enbart kirurgi och 4,4 % bland de som dessutom[illegible]ling [633].

För att kunna fa[illegible] tillräckligt låg risk för lokala återfall under svenska förhållanden, st[illegible]ortstudie av utelämnad strålbehandling efter bröstbevarande[illegible]03 kvinnor ≥ 65 år med radikalt opererad tumör ≤ 20 mm, G I–II, icke-lob[illegible]positivitet, avsaknad av utbredd DCIS och som insattes på endokrin[illegible] inkluderades. Studien publicerades under 2018 [634]. Resultate[illegible]1,2 % (95 % KI 0,6–2,5 %) ipsilaterala återfall efter 5 års uppföljn[illegible]astaser och en bröstcancerrelaterad död har registrerats. Den vi[illegible]är att uppföljningen är alltför kort. Till dess längre uppföljning ra[illegible]rativ strålbehandling mot kvarvarande bröst ses som standard, men ur[illegible]s om ovanstående kriterier föreligger. Ovanstående förutsättningar gäller med en[illegible]ng då vi i en långtidsuppföljning av den randomiserade SweBCG-RT, där majoriteten var utan endokrin behandling, på lång sikt visade hög risk för återfall, 25 % vid 15 år, i en lågriskgrupp, > 65 år, ER+, < 2 cm, utan strålbehandling. [635].

Sammanfattningsvis gäller för ER-positiv bröstcancer med lågriskkriterier enligt ovan, att om man accepterar en risk för lokala återfall på upp mot 9 % på 10 år genom att avstå från strålbehandling, bör evidensgraden anses som god (+++). Att avstå från strålbehandling och endast ge postoperativ endokrin behandling efter bröstbevarande kirurgi leder inte till ökad dödlighet (++++). För en risknivå motsvarande den svenska kohortstudien är det vetenskapliga underlaget begränsat (++). Läs även kapitel 17, Bröstcancerbehandling av äldre.

14.2.3 Boostdos mot operationsområdet som tillägg till strålbehandling efter partiell mastektomi

Tre randomiserade studier har undersökt värdet av extern fraktionerad boost 10–16 Gy mot tumörområdet som tillägg efter strålbehandling vid partiell mastektomi [636-638]. I den större studien som inkluderade närmare 5 500 patienter minskade risken för återfall med 16 Gy boost. Efter 10 års uppföljning noterades 4,3 % lokala återfall för boostgruppen jämfört med 7,3 % i gruppen som endast fått konventionell strålbehandling. Det estetiska resultatet var dock något sämre efter boost. En långtidsuppföljning har publicerats med stabila resultat, och någon överlevnadsskillnad kunde inte påvisas trots 20 års uppföljning [636]. Boost [illegible] återfallsrisken i alla grupper, med den största minskningen hos kvinnor ≤ 40 år: 36 [illegible] utan jämfört med 24 % med boost, det vill säga 12 % absolut minskning. M[illegible] hos kvinnor 41 till ≤ 50 år var 6 % färre lokala återfall med boost [636]. C[illegible] 2017 en genomgång av boosttillägg som bekräftar minskningen av reci[illegible] användes 10 Gy/5 fr boost till patienter till och med 50 år, men ä[illegible] (boostinformation enligt korrespondens med John Yarnold), va[illegible] tt ge boost till och med 50 år vid användandet av START B. Då den absolu[illegible] nindre hos kvinnor 41 till ≤ 50 år, än om ≤ 40 år, är 10 Gy boost rimligt i denna [illegible] rupp.

Sammanfattningsvis minskar boost risken för lokalt [illegible] bsoluta minskningen är betydelsefull hos kvinnor ≤ 50 år (++++). Man kan välja att ge en motsvarande boostdos med hypofraktionering.

14.2.4 Hypofraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi

Den fraktionering som är mest an[illegible] l är 2 Gy/dag. Hypofraktionering innebär att man ger färre antal fraktioner [illegible] r fraktion är > 2 Gy. En metaanalys inkluderade 9 studier med totalt 8 228 pat[illegible] man jämförde konventionell fraktionering med eller utan boost och hypofrak[illegible] –[illegible]Gy givet med 5–16 fraktioner. De fyra största studierna [624, [illegible] patienter med en uppföljningstid på 9,3–12 år. Man kunde inte påvi[illegible] kala återfall (++++), bröstcancerspecifik överlevnad (++++), total [illegible] en fibros (++++) eller kosmetiskt utfall (++++). I START B (2,67/[illegible] egionala recidiv 4,3 % vid 40 Gy vs 5,5 % vid 50 Gy (HR 0,77, 95 % CI [illegible] –[illegible] n trend till färre recidiv i hypogruppen. När det gäller senbiverl[illegible] bröstödem samt bröstsammandragning var dessa signifikant läg[illegible] största studierna [624, 643, 644] ingick en relativt stor andel patienter ur[illegible] 5), varför denna fraktionering bedöms vara säker även för yngre patienter (+[illegible]

Vi[illegible] ypofraktionerad strålbehandling mot kvarvarande bröst rekommenderas 40 Gy/15 fraktioner enligt START B [624]. Ett likvärdigt alternativ är fraktionering enligt Whelan: 42,5 Gy/16 fraktioner [640].

14.2.4.1 Fast Forward

Fast Forward [645-647] är den senaste publikationen från den engelska studiegruppen som genomfört randomiserade fraktioneringsstudier vid bröstcancer sedan 1980-talet, bl.a. RMH-pilot, START A och B. Fast Forward är en tre-armad randomiserad fas III studie som inkluderade patienter efter bröstbevarande kirurgi eller mastektomi pga bröstcancer (pT1-3, pN0-

1) och jämför följande tre adjuvanta fraktioneringsscheman: 2,67/40Gy på tre veckor, 5,4/27Gy på en vecka och 5,2/26Gy på en vecka. Primär endpoint var ipsilateralt recidiv och sekundära endpoint bl.a. senbiverkningar, lokoregionala återfall och överlevnad. Under år 2011–14 inkluderades 4096 pat, drygt 1360 pat/arm. Med en medianuppföljning av 71,5 månader fann man att 5,4/27Gy och 5,2/26 Gy var non-inferior mot 2,67/40 Gy avseende ipsilaterala bröstcancerrecidiv. Man fann 31 st vid 2,67/40Gy, 27 st vid 5,4/27 Gy och 21 st vid 5,2/26Gy, vilket ger följande HR mot 2,67/40Gy; 0,86 (0,51–1,44) för 5,4/27Gy och 0,67 (0,38–1,16) för 5,2/26Gy. Kumulativ incidens vid 5 år för lokoregionala recidiv 2,8 % vid 2,67/40Gy (HR ref), 2,3 % vid 5,4/27Gy HR 0,8 (0,51–1,25) och 1,8 % vid 5,2/26Gy HR 0,66 (0,41–1,06). Inte heller för distala återfall eller OS fanns signifikant skillnad. I supplementbilagor fir återfall uppdelat på olika subgrupper; man ser ingen skillnad utifrån ålder, gr mellan randomiseringsarmarna. Biverkningar: vid 5 år finner man inga skilln biverkningar, dock alltför kort uppföljningstid. För normalvävnadsbed bröst/thoraxvägg av läkare uppföljningstiden år 1–5 år, finner man må kan hos 10,6 % vid 2,67/40Gy (OR ref), 15,9 % vid 5,4/27Gy OR 1 – vid 5,2/26Gy OR 1,12 (0,94–1,34). Patient- och fotografibedömnin re normalvävnadspåverkan efter 5,4/27Gy, men inte efter 5,2/ mot. 2,67/40Gy.

Således ger 5-årsdata stöd för att 5,2/26Gy inte är sämre än okal adjuvant strålbehandling avseende återfall och biverkningar. Ä öljning är relativt kort för att kunna bedöma överlevnad och sena bi da sig av långtidsdata från START B-studien (40 vs 50 Gy) där man llan studiearmarna avseende återfall och biverkningar, är relativt k att eventuell förutsäga förväntade resultat vid längre uppföljn

Nationella vårdprogramgruppen hade Dr Carolyn Taylor och David Dodwell, Oxford, UK och diskute ata. Därefter togs beslut att 5,2/26Gy ska vara ett alternativ vid adjuvant lok g (ej regional) till 2,67/40Gy då boost inte ska ges, dvs from 51 års ålder. Gäller r och DCIS. Gäller volymerna helbröst-, thoraxvägg- och partiell vid regional lymfkörtelbestrålning där data saknas (+++). Rekomm e på att det är en stor randomiserad fas 3 studie, dock enbart en studie ing.

14.2.5 Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi

D uppdateras vid nästa revision. Hänvisar tillsvidare till up ing studierna Import-Low och Fast Forward. Majoriteten av återfallen ef är lokaliserade i eller intill det ursprungliga operationsområdet. Detta är ba udier som jämfört strålbehandling mot operationssektorn, det vill säga partiell br PBI) samt accelererad partiell bröstbestrålning (APBI), med strålbehandling mot hela bröstet (HBI). APBI kan ges med intrakavitär brakybehandling, interstitiell brakybehandling, elektroner eller vanlig extern fotonbehandling. De studier som rönt störst intresse har använt en dedikerad utrustning som behandlar sårhålan med 50 kV röntgen [648] eller elektroner [649] i form av en engångsdos i samband med bröstoperationen på operationssalen eller några veckor efter operationen.

Resultaten med APBI jämfört med HBI sammanfattas i en systematisk översikt [640]. Artikeln omfattar 6 randomiserade studier med tillsammans 6 820 patienter när det gäller de viktigaste effektparametrarna. Riskkvoten för ipsilaterala lokala återfall vid 5 år var 1,6 (95 % KI 1,1–2,4),

medan risken för fjärrmetastasfri överlevnad (4 RCT), bröstcancerspecifik överlevnad samt total överlevnad vid 5 år inte skiljde sig åt mellan grupperna. Konklusionen är att APBI tycks ge en måttligt ökad risk för lokala återfall där evidensen bedöms vara av låg grad (++) liksom underlaget för att sjukdomsspecifik 5-årsöverlevnad inte skiljer sig mellan metoderna (++). Den totala dödligheten bedömdes däremot som likvärdig med hög grad av evidens (++++). Det kosmetiska resultatet bedömdes som sämre med APBI jämfört med HBI [640]. På SABCS 2018 redovisades resultat från två stora APBI-studier, dels Rapid, dels NSABP B-39/RTOG 0413 (Vicini FA). Vi avvaktar publikation för vidare ställningstagande till APBI.

Av de studier som undersökt engångsdos i anslutning till primär bröstoperat[illegible] studien med 3 451 patienter den största. Efter 5 år var återfallsfrekvensen 3,[illegible]ch 1,3 % med extern HBI [648, 650]. I TARGIT-studien gavs APBI i direkt an[illegible] bröstoperationen eller efter ett antal veckor då slutgiltigt PAD-svar förelåg. [illegible] randomiserades före operationen (n = 2 298) var frekvensen lokala åte[illegible] APBI jämfört med 1,1 % för HBI; skillnaden var inte signifikant. I EL[illegible]des 1 305 patienter. Med intraoperativ elektronbestrålning var återfa[illegible]5 år 4,4 % vs 0,4 % med konventionell strålbehandling (2 Gy x 25 + boost 2[illegible]

Mot bakgrund av resultaten från TARGIT och ELIOT kan [illegible]menderas som rutinmässigt alternativ till helbröst-strålbehandling. S[illegible]mplementeras varierar dock mellan olika länder och centrum. Till e[illegible] publicerat lågriskkriterier för behandling med APBI [651][illegible]50 år, pN0, unifokal tumör ≤ 30 mm, radikalt opererad ≥ 2 mm marginal[illegible]logi. TARGIT och ELIOT-studierna inkluderade dock patienter r[illegible] vidare exkluderas fall med extensiv intraduktal komponent eller l[illegible] En prospektiv kohortstudie av ABPI med HDR-brakybehandling giv[illegible]Gy i *direkt anslutning* till bröstoperationen har startats vid U[illegible]set i Orebro.

14.2.6 Partiell strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi

Engelska Impo[illegible]niserad fas 3-studie, kvinnor > 50 år, invasiv duktal, cirka < 3 cm, gr[illegible]1, marginal ≥ 2 mm, ej lobulär cancer, unifokal. 2 018 patienter randomiserades[illegible]olika volymer och doser:

- sta[illegible]67/40 Gy
- rec[illegible]2,4/36 Gy och tumörbädd 2,67/40 Gy
- [illegible]t tumörbädd 2,67/40 Gy.

In[illegible]ns mellan grupperna vid 5 år vad gäller lokala, regionala och distala återfall, br[illegible]ser samt totalöverlevnad. PBI ger mindre normalvävnadsbiverkningar relaterat till den mindre strålvolymen. När man ser på demografin i studien är åldern 62–63 år, tumörstorlek 11–12 mm, huvudsakligen grad 1–2, ER+, N0 samt fått endokrin behandling.

Resultaten bekräftas av en liknande dansk studie, DBCG PBI, redovisad på EBCC 2016, med 4 års data. PBI används i England och Danmark. Utifrån detta kan man erbjuda PBI till kvinnor ≥ 60 år, invasiv duktal, ≤ 2 cm, ER+, grad 1–2, N0 med endokrin behandling, samt ska ej vara inv lobulär cancer. Gällande stråldos är det även rimligt att använda sig av Fast Forward 26 Gy/5 fr för denna grupp [645-647].

Läs även kapitel 17, Bröstcancerbehandling av äldre.

14.3 Strålbehandling efter mastektomi vid invasiv bröstcancer

14.3.1 Strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 centimeter

I EBCTCG:s metaanalys av studier med mastektomerade kvinnor från 2014 [616] visades att postoperativ strålbehandling av patienter utan metastas i lymfknutorna som opererats med mastektomi och utrymning av axillen nivå 1 och 2 (n = 700) inte minskade a återfall, -1,4 %. Bröstcanceröverlevnaden förbättrades inte, -2,2 %, och den len försämrades med -6,0 %. Strålbehandling är således inte generellt indicerad f de patienter med pN0 efter radikal kirurgi (++++) [616].

När det gäller individer med pT > 50 mm och friska lymfknutor finns rativ strålbehandling. I två danska randomiserade studier [653, 654] fi pN0-tumörer som numeriskt tyder på en kliniskt värdefull riskminskning av lo 654]. Dessutom finns några mindre icke-randomiserade studier vid T ≥ 50 m stöd för strålbehandling mot mastektomiområdet, där den ena omfat med kliniskt T3N0-stadium och en annan 100 kvinnor med pT ≥ 50 mr mastektomi vid pT3N0-tumör rekommenderas postoperativ strålbehandling gen (++). Hypofraktionerad behandling enligt START-s , samt Fast Forward 26 Gy/5 fr (FF om >50 år) kan ges [624, 645-647] (++

14.3.2 Lokoregional strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi/mastektomi vid tumörer med metastas i de axillära lymfknutorna

I EBCTCG:s metaanalys från des data från 10 801 kvinnor som genomgått bröstbevarande kirurgi. en pN0 och endast 1 050 var pN+. Bland kvinnor med positiva ly av alla typer av återfall vid 10 år 21 procentenheter lägre bland de som b följt av strålbehandling jämfört med de som behandlats med kirurgi enb ltat för bröstcancerdödlighet vid 15 år var 8,5 procente var väsentligen lika stora oavsett antalet metastatiska lymfknut äga att avstå lokoregional strålbehandling efter mastektomi för patienter nuta och gynnsam biologisk profil, som patienter med tumörer av 6].

Vi terades EBCTCG:s senaste metaanalys av 13 500 kvinnor i 14 studier kr gional strålbehandling efter axillutrymning [657]. Dessa prospektiva ra a visar att nyare LRRT-studier (11 000 patienter med studiestart 1989 och framåt) har en bättre nytta-riskprofil. Den största nya studien från DBCG var inte randomiserad (prospektivt populationsbaserad kohortstudie, där man strålbehandlade paraternala lymfkörtlar, IMN, vid högersidig bröstcancer men inte vänstersidig, vilket påverkar tolkningen av hjärttoxicitet; se avsnitt 14.3.2.1 om IMN). EBCTCG rapporterar ingen ökad icke-bröstcancerdödlighet, men uppföljningen är bara 10 år på de nya studierna, dock sågs problemen i de äldre studierna redan vid 5 år. Generellt ger modern regional strålbehandling både en signifikant reducerad bröstcancerdödlighet på 2,9 % vid 10 år och en total överlevnadsvinst på 2,8 % vid 10 år. Den största och enda signifikanta absolutvinsten för bröstcancerdödlighet, 7,9 %

vid 10 år, ses i gruppen med fler än 3 lymfkörtelmetastaser. I grupperna pN1-3 samt pN0 ses en icke-signifikant 10-årig absolutvinst för bröstcancerdödlighet med 1,4 % respektive 1,3 %, vilket gör att regional strålbehandling utöver axillutrymning i dessa grupper framför allt rekommenderas vid pN4+. Vi vet från MA.20 (ingår i EBCTCG:s metaanalys) som randomiserar mellan lokala och lokoregionala strålvolymer att ökad volym ger en ökad andel av akuta pneumoniter (1,2 % vs 0,2 %) samt lymfödem (8,4 % vs 4,5 %) [658]. Studierna som ligger till grund för senaste EBCTCG:s metaanalys har inkluderat olika strålvolymer i standardarmen (exempelvis har lymfkörtelstationer ibland inkluderats i standardarmen). Därför kan det fortfarande finnas indikationer att ge lokoregional strålbehandling efter AD för undergrupper inom pN1–3-riskfaktorer, men vi avvaktar publikation innan rekommendationerna ändras. [illegible] rekommenderar exempelvis NICE.org.uk lymfkörtelbestrålning vid dåliga p[illegible]rer, såsom grad 3 och T3.

Vid kliniskt N0 som enbart genomgår portvaktskörteln och har positiv[illegible]nte genomgår axillutrymning rekommenderas lokoregional strålbehandling[illegible] Studien randomiserar mellan axillutrymning och regional strålbe[illegible]v portvaktskörtel; vid strålbehandling enligt Amaros ingår axill[illegible] fossa supraclavicularis (FSCL). Amaros redovisade 10-årsdata vid [illegible]h de finner ingen signifikant skillnad i återfall och sjukdomsfri överlevnad. Gr[illegible]regional strålbehandling fick signifikant mindre lymfödem i a[illegible] vid 5 år. Ett liknande upplägg och resultat avseende återfall och sjuk[illegible]nad påvisades i Otoasor som har publicerat 8-årsdata [425]. ACOSOG [illegible]kluderade 856 av 1 900 planerande, randomiserades till med el[illegible]sitiv portvaktskörtel, enbart lokal strålbehandling enligt riktlinjerna[illegible]en något mer hos 19 % av patienterna i båda grupperna. 10-årsda[illegible]t skillnad för återfall och sjukdomsfri och total överlevnad [[illegible]].

I de tre brittiska hypostudierna [62[illegible]1,[illegible]% (864/5 861) lokoregional strålbehandling. START Trialists' Group har publicerat en separat genomgång av denna grupp avseende arm- och skulderfunktionen med i[illegible]l på 10 år, och finner ingen signifikant skillnad mellan konvent[illegible]ad strålbehandling varför START B-fraktioneringen 40 Gy/15 frakti[illegible]ven vid lokoregional behandling [634, 659, 660]. Detta är helt i linje m[illegible]erkningar rapporterade i hypofraktioneringsarmen tidigare, se 14.2.4. På ba[illegible]kunskap rekommenderas hypofraktionering som standard[illegible].

14.3.2.1 Parasternala lymfkörtlar (IMN) som target vid lokoregional strålbehandling

D[illegible]n för metastaser i parasternala lymfkörtlar (eng. intra mammary n[illegible]förekomst av metastaser i axillära lymfkörtlar. Vid bröstcancer pN1 är fr[illegible]ernal metastasering 16–65 % [661-663]. Även tumörstorlek och medialt tu[illegible]faktorer för förekomsten av parasternala metastaser [662]. Vid pN0 och medial tumör anses dock risken ligga under 10 % [664]. De intercostalinterstitier där metastaseringen oftast finns är 1–3 [665]. Den överväldigande majoriteten av studier som visat överlevnadsvinst av lokoregional strålbehandling efter mastektomi har inkluderat parasternala lymfkörtlar i stråltarget [616].

Vetskapen om att strålbehandlingsregimer som inkluderar IMN ger en högre stråldos till hjärtat vilket kan leda till en långsiktig överdödlighet i hjärtsjukdom har lett till att man på många

centrum avstått från att inkludera IMN, något som också har varit det svenska vårdprogrammets rekommendation.

De allra senaste åren har dock kunskapsläget förändrats, bland annat genom en fransk studie [664], där alla kvinnor (n = 1 334) var mastektomerade, och randomiserades mellan strålbehandling av thoraxvägg och FSCL med eller utan IMN. 75 % hade pN1-status och 25 % hade pN0 och medial tumör. De flesta fick cytostatika och/eller endokrin behandling. Någon dosplanering gjordes inte utan man gav ett strålfält riktat rakt mot IMN motsvarande intercostalrum 1–5 utifrån anatomiska landmärken, vilket med dagens mått får ses som en mycket grov teknik. Total överlevnad var primär utfallsvariabel men någon skillnad [illegible] kunde man inte se. Det fanns en icke-signifikant numerisk skillnad avseende [illegible] överlevnad med 53,2 % för de som strålbehandlats mot IMN och 49,9 % fö[illegible] strålbehandling mot IMN. Den franska studien rapporterade hjärtfibros 1,7 [illegible] 2,2 %, med den högre siffran i gruppen som fick behandling mot IMN [illegible]

En annan viktig studie är EORTC 22922/10925 som randomise[illegible] strålbehandling av bröst/bröstkorgsvägg med eller utan tillägg a[illegible][666]. 55 % hade pN-positiv tumör och 45 % var pN-negativa men med[illegible]. Bröstbevarande kirurgi var utförd i 76 % av fallen och 84 %[illegible]erativ medicinsk tilläggsbehandling. Efter en medianuppföljning på 1[illegible]ukdomsfria och fjärrmetastasfria överlevnaden båda låg 3 procentenh[illegible]n som fått strålbehandling mot IMN/FSCL. Vinsten avs[illegible]levnad var 1,9 % (p = 0,02) för regional strålbehandling medan motsvarar[illegible]evnad var 1,6 %, (p = 0,06). Studien rapporterar också hjärtsjuklig[illegible]s 6,5 % till nackdel för den mer omfattande strålbehandlingen. St[illegible]nkluderade interstitierna 1–3 men var till övervägande delen inte dosplar[illegible] i dessa fall inte kunde kontrolleras [666].

En mer sentida studie är kana[illegible][658] som åren 2000–2007 inkluderade 1 832 kvinnor som var operera[illegible]de kirurgi. Randomisering skedde mellan dosplanerad strålbehand[illegible]rt eller dito samt axill, FSC och IMN interstitier 1–3. Studien rekry[illegible]er med pN1–3 (85 %). Samtliga hade fått postoperativ medicinsk tillägg[illegible]ka 90 % hade fått cytostatika. Med en medianuppföljning på 9,5 år såg ma[illegible]omsfri överlevnad med 5 procenteenheter i gruppen som behandla[illegible]tlar med en riskkvot på 0,76 (0,61–0,94), medan bröstcan[illegible]år uppvisade en icke-signifikant numerisk förbättring på 2 procen[illegible] på 0,8 (95 % KI 0,61–1,05) [658]. Man såg ingen skillnad i total öv[illegible]delser grad 2–3 var incidensen 0,4 % respektive 0,9 %, med den lägre sif[illegible]endast fick lokal strålbehandling. Det bör också nämnas att andelen med ly[illegible] var signifikant högre (8,5 % vs 4,5 %) för de som fått regional strålbehandling [6[illegible]la studierna [658, 664, 666] finns sammanvägda i en metaanalys [667]. De 3 [illegible]n signifikant förbättrad överlevnad bland de som fått strålbehandling mot IMN och FSCL med en riskkvot för OS på 0,90 (0,82–0,99). Den fjärde viktiga studien avseende lokoregional postoperativ strålbehandling är DBCG:s prospektiva populationsbaserade kohortstudie [668]. Totalt 3 089 kvinnor med pN + inkluderades i studien under 2003–2007. Det är 93 % av de 3 327 individer som registrerades i DBCG:s register under den aktuella perioden, vilket talar för en hög validitet. Individer med högersidiga tumörer behandlades med lokoregional strålbehandling inklusive parasternala interstitier 1–4, medan kvinnor med vänstersidiga tumörer fick lokoregional strålbehandling med parasternalområdet undantaget. Under studiens gång gick man från 2D- till modern 3D-dosplanering. Samtliga kvinnor fick postoperativ medicinsk

tilläggsbehandling, varav 53 % fick cytostatika där även epirubicin ingick till en del. Trastuzumab användes inte. Med 8,9 års medianuppföljning var den primära effektvariabeln total överlevnad 75,9 % för gruppen som fått behandling mot IMN, medan den var 72,2 % för de som inte fått det. Motsvarande riskkvot för total överlevnad var 0,82 (0,72–0,94). Bröstcancerdödligheten var 20,9 % jämfört med 23,4 % för de som fått respektive inte fått behandling mot IMN. För gruppen med 1–3 positiva lymfkörtlar och lateral tumör sågs ingen effekt av strålbehandling mot IMN [668].

I en annan artikel beräknade man medelhjärtdosen utifrån dosplaneringsdata från DBCG-IMN-studien [669]. Hjärtats medeldos bland de vänstersidiga tumörer som behand[illegible] med IMN var 2,6 Gy. Ökningen av hjärtats medeldos blev 4,8 Gy (totalt 7,4 Gy) [illegible] behandling mot IMN även på vänstersidiga tumörer och prioriterade täckni[illegible]r dosbegränsningarna för riskorganen. Om man i stället prioriterade dosbegrä[illegible] riskorganen blev motsvarande medeldosökning 2,1 Gy (totalt 4,7 Gy). [illegible]en riskökning för ischemisk hjärtsjukdom per Gray som Sarah Darby och [illegible]am [670] och kom på så sätt fram till att numbers needed to harm lå[illegible]r om dosökningen var 4,8 Gy. Mot detta ska ställas numbers need[illegible]tal överlevnad.

Det vetenskapliga stödet är starkt för att lokoregional postop[illegible]ndling som inkluderar IMN och FSCL vid pN-positiv bröstcanc[illegible]aden jämfört med strålbehandlingsregimer som inte inkluderar IMN oc[illegible]Det vetenskapliga stödet för att kardiell överdödlighet inte minskar öve[illegible]0 års sikt får betraktas som begränsat (++). För att inkludera IMN i strålv[illegible]isningar för hjärta och ipsilaterala lungan respekteras, något s[illegible]av gating vid vänstersidiga tumörer (+++). Protonbehandling ka[illegible] anatomi eller om gatingmöjlighet saknas, dock helst i studieform.

14.3.2.2 Hjärttoxicitet efter strålbehandling *efter br*östcancer

Sarah Darby och medarbetar[illegible]die [670], med 2 168 svenska och danska patienter som behandlats med pos[illegible]ling 1958–2001, visade att risken för allvarliga hjärthändelser i[illegible]: hjärtsjukdom ökade linjärt med ökad medeldos till hjärtat. Den rel[illegible]% per Gray utan att man kunde påvisa något tröskelvärde. Hjärtats medel[illegible]ktor än LAD-artärens medeldos. Även anamnes på ischemis[illegible]ativ risk för allvarlig hjärthändelse på 6,7 jämfört med hjärtfrisk[illegible]övervikt var andra riskfaktorer där relativa risken var dubblerad för var o[illegible]bys beräkning av riskökningen för ischemisk hjärtsjukdom på 7,[illegible] en studie av personer som strålbehandlats för Hodgkins lymfom där ris[illegible],4 % per Gray [671].

E[illegible]ersikt av studier med olika strålbehandlingsregimer där hjärtats medeldos hade ra[illegible]derade 167 studier från 29 olika länder från åren 2003–2013 [672]. Medelhjärtdosen från strålregimer mot vänstersidiga tumörer som inte inkluderade IMN var 4,2 Gy. Regimer som byggde på IMRT- eller VMAT-teknik låg generellt något högre än studier med vanliga tangentiella fält: 5,6 Gy jämfört med 3,8 Gy [672]. Ännu lägre medeldos till hjärtat fick man med vänstersidiga regimer med patienten i ryggläge och andningsstyrd gating (n = 14), 1,3 Gy (95 % KI 0,4–2,5). Regimer som använt brakybehandling låg på 2,2 Gy, medan protonregimer (n = 6) låg lägst med 0,5 Gy i medelhjärtdos.

För de vänstersidiga regimer som inkluderade IMN låg medelhjärtdosen betydligt högre. Om tangentiella fält användes och ett separat fält gavs mot IMN blev medelhjärtdosen 9,4 Gy och om

vida tangentiella fält användes något lägre med 7,6 Gy [672]. IMRT och VMAT låg i samma nivå, 8,5–8,8 Gy i medeldos till hjärtat. Medeldosen i hjärtat låg med gating på 4 Gy men dessa data baserades endast på en enstaka studie medan 4 protonregimer vid vänstersidig behandling gav en något lägre medeldos på 2,6 Gy.

För högersidiga regimer låg förstås hjärtmedeldosen lägre, tangentiella behandlingar utan IMN visade medeldos 1,8 Gy och för de som inkluderade IMN var motsvarande dos 4,2 Gy [672]. Ytterligare publikationer som beskriver hjärt- och lungdosen med gating visar att man vid behandling av bröst/bröstkorgsvägg samt regionala lymfkörtlar inklusive parasternalområdet kan nå en medeldos till hjärtat på < 4 Gy [673, 674].

En modern 3D-dosplanerad regim som ger en medelhjärtdos på max 4 Gy i[illegible]-årig hjärtfrisk patient en mycket begränsad riskökning för död i ischemisk hjärtsj[illegible]% utan strålbehandling till 2,1 % med strålbehandling till och med 80 års å[illegible] riskökning för en 50-årig rökare är dock större, 5 % till 7 % vilket ocks[illegible] lungcancer hos rökare, där strålbehandling ger en riskökning frå[illegible]8 % [illegible] års ålder [617].

De i sammanhanget viktiga danska studierna DBCG 82b och[illegible] man gav lokoregional strålbehandling efter mastektomi använde både[illegible] splanering men givetvis inte gating [653, 654]. Trots det har inte DB[illegible] någon ökad kardiell dödlighet eller sjuklighet vid jämförelse mellan den s[illegible]pen och de som inte fick strålbehandling [675]. Den beräknade relativa[illegible] et vid 12 år var numeriskt något lägre för den strålbehandlade gr[illegible] KI 0,57–1,29). Enligt Darby och medarbetare ska risken för strålin[illegible] bli synlig från och med 5 år efter given behandling [670]. Greger Nilsso[illegible] isat att ischemisk hjärtsjukdom kan uppstå efter en lokal stråldos i LAD [illegible] Vennstig har visat ett samband mellan erhållen stråldos i LAD och[illegible] oronar intervention i aktuellt kranskärl [677]. Dock visade Darbys svensk-d[illegible] medelhjärtdosen hade större betydelse för sen hjärttoxicitet än dosen i kor[illegible] Dessutom är ökningen av icke-bröstcancerrelaterad dödlighet efter strålbeha[illegible] la fält efter bröstbevarande kirurgi (n = 7 311), något som i reg[illegible] os i koronarkärlen, i metaanalysen från 2005 låg den på 0,1 % (5,4 % jä[illegible] 15 år i de något modernare studierna [615]. En holländsk registerstudie av[illegible] DCIS som genomgick bröstbevarande kirurgi med eller utan tang[illegible] ot bröstet hade en uppföljningstid på 8 år för de som strålats. Analysen[illegible] juklighet hos dem som hade strålbehandlats jämfört med de som end[illegible] t var heller ingen skillnad mellan de som strålbehandlat höger ell[illegible]

K[illegible] ventionell tangentiell strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi som ge[illegible] ll hjärtat på 3,8 Gy (vänster) till 1,8 Gy (höger) hos hjärtfriska kvinnor inte ger nå[illegible] ökning av hjärtdödlighet inom 10 år (++++). För 50-åriga kvinnor som är hjärtfriska är riskökningen 0,3 % till och med 80 års ålder vid en hjärtmedeldos på 4 Gy (++++). För kvinnor som är rökare eller har andra risker för hjärtkärlsjukdom är riskökningen flerdubbelt högre (++++).

14.3.2.3 Andningsstyrd strålbehandling, så kallad gating

Andningsstyrd strålbehandling, så kallad gating, har visats ge lägre doser till hjärta och lunga [672, 679]. Denna teknik bör användas vid lokoregional strålbehandling av vänstersidiga tumörer och i synnerhet om IMN inkluderas i target. Medelhjärtdosen bör då bli 4 Gy eller lägre, vilket ger en

försumbar kardiell risk hos hjärtfriska individer. Vidare bör gating användas vid lokoregional behandling av rökare, patienter med ökad risk för hjärt- eller lungsjukdom och vid avvikande anatomi såsom pectus excavatum. Vid lågrisktumörer och ovanstående riskfaktorer ska man inte glömma möjligheten att helt avstå från strålbehandling, särskilt vid ER-positiv tumör hos äldre kvinnor som behandlas endokrin terapi. Vid bröstcancer med friska lymfkörtlar och strålbehandling av kvarvarande bröst och riskfaktorer för hjärt- eller lungsjukdom kan givetvis targetområdet minskas ner så att belastningen på hjärta och lungor blir acceptabelt låg.

Andningsstyrd strålbehandling ger möjlighet till lägre medeldos i hjärta och lunga (++++). Med gatingteknik kan man ge strålbehandling mot bröst/bröstkorgsvägg samt re[illegible]ar i axill, fossa infra- och supraclavicularis samt mot parasternalområdet interstit[illegible]esta patienter till en medelhjärtdos på < 4 Gy (+++).

Mätbar klinisk nytta av gating torde finnas hos patienter som utan gati[illegible]os på hjärtat > 7–8 Gy eller något lägre om hen är rökare eller har anamn[illegible] lungsjukdom (++).

14.3.3 Strålbehandling efter partiell mastektomi vid duktal cancer in situ (DCIS)

Strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektom[illegible] både ny DCIS och ny invasiv cancer. En studie från Svenska bröstc[illegible]6 patienter och 20 års uppföljning visade att den kumulativa risken f[illegible]delser var 20 % i den strålbehandlade och 32 % i den icke-s[illegible]gav en relativ riskminskning på 37,5 % [680]. Den absoluta riskmir[illegible]in situ-återfall och 2 % för invasiva återfall [680].

Kardiovaskulära komplikationer ti[illegible]av DCIS finns beskrivna i en registerstudie från Holland [678] med totalt[illegible] som var < 75 år vid diagnos och som behandlats 1989–2004. Med 10 års medi[illegible]nde man inte se någon ökad risk för incident kardiovaskulär sjuklighet[illegible]id jämförelse mellan de som fått bröstbevarande kirurgi följt av s[illegible]ed de som enbart opererats. Det var heller ingen skillnad mellan de som t[illegible]ot höger respektive vänster bröst. Det gjordes även en analys av standa[illegible]ot (SMR) där man använde sig av en kontrollgrupp bestående[illegible]an bröstcancerdiagnos. Intressant nog hade kvinnor med DCIS en lägre [illegible]lomar med en SMR på 0,77 (95 % KI 0,67–0,89) medan total dödlighe[illegible]ll och kontroller [678]. Närmast identiska resultat visas i en fä[illegible]: DCIS-population ur BcBase av Lotta Wadsten [660]. Dessa två studier illu[illegible]d screeningupptäckt bröstcancer är hjärtfriskare vid baseline än sina m[illegible]röstcancer, och att selektion till strålbehandling ytterligare anrikar en hjärtfrisk pc[illegible]

År 2010 publicerades en metaanalys av 4 randomiserade studier av strålbehandling vid DCIS [501]. Denna visar att alla subgrupper av DCIS har signifikant färre lokala återfall efter strålbehandling. Således var det inte möjligt att identifiera någon subgrupp som kunde avvara strålbehandling (++++). Någon påverkan på överlevnadstiden påvisades inte (++++).

Precis som vid invasiv cancer är dock vinsten med behandling beroende av den absoluta risken för återfall och begränsad för subgrupper med små screeningupptäckta tumörer. Därför rekommenderas att strålbehandling kan avstås för grad 1–2-tumörer < 15 mm som är borttagna

REMISSVERSION

med radikal marginal framför allt hos postmenopausala patienter. Beslutet att avstå från strålbehandling förutsätter alltid en diskussion med den enskilda patienten (++).

Det saknas publicerade randomiserade studier av hypofraktionerad strålbehandling av DCIS. Dock presenterade TROG 0701 DCIS-trial 5-års data på SABCS 2020. 1608 pat, 4-armad, 50 Gy/2 Gy +/- boost samt 42,5/2,66 Gy +/- boost. Konklusionen var att det inte var någon skillnad i lokalrecidiv mellan de olika fraktioneringarna. Samt att boost gav signifikant färre lokalrecidiv oberoende av fraktionering. Ett antal retrospektiva studier där man företrädesvis använt 42,5 Gy/16 fr finns sammanställda i en metaanalys (++) [681]. Det är även rimligt att använda START fraktionering 40,05 Gy/15 fr, som en extrapolering av resu[illegible] strålbehandling av invasiv cancer, framför allt för kvinnor över 50 år (då bo[illegible]allt till de under 50 år i START), samt Fast Forward 26 Gy/5 fr (om >50 år [64[illegible]knas studier för att särskilja vilken hypofraktionerning som är bäst.

14.4 Ledtider för strålbehandling

Det finns inga randomiserade studier av intervallet mellan o[illegible] strålbehandling. I en systematisk översikt från 2016 identifie[illegible]lier av hög kvalitet som rapporterade data om fördröjd start av strålbeha[illegible]nde kirurgi och effekten på lokala återfall [682]. Sammanlagt 13 291 [illegible]ssa studier som visade en ökad relativ risk för lokalt återfall på 1,08 per [illegible] KI 1,02–1,14 %). Det betyder att patienter med bröstcancer av lågri[illegible]ala återfall ligger på 5 % inom 10 år får en riskökning på 0,4 %[illegible]edan en patient med biologiskt aggressiv tumör (exempelvi[illegible]bN0+), som utan strålbehandling bör ha en lokoregional återfallsrisk på[illegible]) år, kan förmodas få en absolut riskökning på 3,2 %. Fyra studier r[illegible]visade sammantaget att risken för död inte ökade, relativ risk 0,99.

14.4.1 Ordningsföljd och systembehandling

Det förelåg ing[illegible]där patienterna fick cytostatika först och strålbehandling därefter, jämför[illegible]behandlingen följde efter operationen. Författarnas konklusion var [illegible] av strålbehandling ska hållas så kort som det är praktiskt möjligt. I[illegible] bör vara minst 3 veckor från operation, eftersom operatio[illegible]strålbehandlingen påbörjas. Även ur patientperspektivet är det väsentlig[illegible]ör lång; en maximal väntetid från operation till st[illegible]42 dagar eftersträvas, vilket också föreskrivs enligt SVF.

E[illegible]n ges samtidigt med strålbehandling, vilket har visats i en randomiserad fa[illegible]etrozol [683]. Någon randomiserad studie av start av TAM före eller efter st[illegible]r inte gjorts. I till exempel den stora DBCG 82c-studien gavs dock TAM samtidigt med strålbehandling med signifikant förbättrad överlevnad [654]. Efter avslutad cytostatikabehandling bör ledtiden vara 4 veckor till start av strålbehandling. Minst 80 % av patienterna bör påbörja behandling inom dessa tidsintervall (++).

REMISSVERSION

14.5 Invasiv bröstcancer

14.5.1 N0-sjukdom

Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot det kvarvarande opererade bröstet (A).
- Till kvinnor > 50 år: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++) alt 26 Gy/ 5 fr, 5,2 Gy/fr, 5 fr/v (+++).
- Till kvinnor 41–50 år: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka + boost 10–[illegible] (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka + boost 16 G[illegible]++).
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand [illegible]rad. I andra hand föreslås boost mot operationsområdet till en [illegible]5 fr följt av 16 Gy/8 fr (++++).
- Man kan välja att ge en motsvarande boostdos med hy[illegible]).
- Partiell bröstbestrålning (PBI), 40 Gy/15 fr alt 26 Gy/[illegible] ≥ 60 år, grad 1–2, ≤ 2 cm, unifokal, ER+, HER2-neg, marginal 2 m[illegible]behandling samt ska ej vara lobulär ca (++++).

Efter mastektomi

- Vid T1–T2-tumörer (≤ 5 cm) s[illegible]le ges ingen strålbehandling (++++).
- Vid T3–T4-tumörer (>[illegible]dd multifokal växt (extent > 50 mm) ges strålbehandling mot th[illegible]T4-tumör överväg att inkl regionala lymfkörtlar) 40 Gy/15 fr, 2,67 [illegible]++).
- Om tum[illegible]alt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. I andra h[illegible]g mot thoraxväggen med boostdos mot det icke-radikalt opererade[illegible]v 56 Gy, dvs. 40 Gy/15 fr följt av 16 Gy/8 fr (++++).
- M[illegible]svarande boostdos med hypofraktionering (+++).
- In[illegible]egionala lymfkörtlar (övervägs dock vid T4-tumör).

14.5.2 pN+-tumör – efter partiell mastektomi

[illegible]–[illegible]er

- Till kvinnor > 50 år ges strålbehandling, 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka mot det kvarvarande bröstet (++++).
- Till kvinnor 41–50 år ges strålbehandling mot det kvarvarande bröstet med 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr och boost 10–16 Gy, 2 Gy/fr mot operationsområdet (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år ges strålbehandling mot det kvarvarande bröstet med 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka och boost 16 Gy, 2 Gy/fr mot operationsområdet (++++).
- Man kan välja att ge en motsvarande boostdos med hypofraktionering (+++).

REMISSVERSION

Lymfkörtelmetastaser

- Vid mikrometastaser: Ingen postoperativ strålbehandling mot regionala lymfkörtlar.
- Om ITC/mikromet efter preoperativ behandling ska dock strålbehandling ges (+++).
- Makrometastas oavsett antal: Strålbehandling mot axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitierna 1–3: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating (+++). Vid lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar kan parasternalområdet uteslutas (++).
- Om endast en makrometastas och tumören är av grad 1, överväg att e[illegible] strålbehandling mot kvarvarande bröst (++).
- Om färre än 10 lymfkörtlar utrymts ska lokoregional strålbehanc[illegible]d endast en lymfkörtelmetastas och grad 1 (++++).
- Studiepatienter behandlas enl studieprotokoll.

14.5.3 N+-sjukdom – efter mastektomi

T1–T2-tumörer

- Vid radikalt opererad tumör i bröstet o[illegible]ng med minst 10 utrymda lymfkörtlar, gäller följande för b[illegible]ymfkörtelstationer.
- Vid mikrometastaser: Ingen pos[illegible]ng (+++).
- Makrometastas oavsett antal: St[illegible]axvägg, axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet inte[illegible]–[illegible]/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges be[illegible]gating (+++). Vid lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar kar[illegible]det uteslutas (++).
- Om endast en mal[illegible]ren är av grad 1, kan man avstå från strålbehar[illegible]
- Om färre[illegible]s ska lokoregional strålbehandling övervägas även vid enbart en[illegible]ch grad 1 (++++).

T3–4[illegible]

- [illegible]ot thoraxvägg och lymfkörtelstationer (om T4 även vid en [illegible]nfattande axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitier [illegible]–[illegible]15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++). Vid vänstersidiga tumörer ges [illegible]n med gating (+++).
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. Om radikalitet fortfarande inte uppnåtts ges alltid strålbehandling mot thoraxväggen med boostdos mot det icke-radikalt opererade området till en dos av 56 Gy, dvs. 40 Gy/15 fr följt av 16 Gy/8 fr. Om makroskopisk kvarvarande tumör bör slutdosen i tumörområdet vara 70 Gy i EQD2 (++++).

REMISSVERSION

14.5.4 Duktal cancer in situ

Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet, hypofraktionering kan användas, i första hand 42,56 Gy/16 fr, 2,66 Gy/fr, 5 fr/v, men även 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka är rimligt, framför allt för kvinnor över 50 år (+++). För kvinnor > 50 år är 26 Gy/ 5 fr, 5,2 Gy/fr, 5 fr/v (++) möjligt.
- Överväg att avstå från strålbehandling för patienter med låg risk för återfall om allt av följande föreligger (++):
  - tumör mindre än 15 mm
  - nukleargrad 1 eller 2 utan nekroser
  - resektionsmarginal större än 2 mm.

Efter mastektomi

- Ingen postoperativ strålbehandling (++++).

REMISSVERSION

Tabell 2. Postoperativ strålbehandling vid invasiv bröstcancer

Postoperativ strålbehandling			
N-status	**T-status (mm)**	**Operation**	**Strålbehandlingsområde**
0			
	0–50 (+ ev. T3)	Bröstbev.	Bröst*#
	0–50	Mastektomi	Ing[illegible]
	> 50 (T3/multifokal)	Mastektomi	Tho[illegible]
	T4	Mastektomi	Th[illegible]
1 makromet.			[illegible]
	0–50	Bröstbev.	[illegible]egionalt§
	0–50	Mas[illegible]	[illegible]n strålbehandling alt. thoraxvägg + regionalt§
	> 50/T4	[illegible]	Thoraxvägg + regionalt inkl. parasternal
≥ 2 met.		[illegible]	
	0–50	[illegible]	Bröst* + regionalt**
	0–50	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt**
	[illegible]	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt**

Vid all lokal och[illegible]ng, dvs vid ev inkl av parasternalkörtlarna, ska en nytta-riskanalys göras[illegible]nganamnes, inkl. tobaksbruk, bröstcancerns riskprofil samt estimerade dose[illegible]splan.

Om pati[illegible]örtel och ej genomgår axillutrymning, ska axill nivå 1–3 samt fscl ingå i ta[illegible]

***** **Boost mot operationsområdet efter bröstbevarande kirurgi om kvinnan är ≤ 50 år. [illegible]e en motsvarande boostdos med hypofraktionering.**

≠ **[illegible]lning (PBI), kan ges om ≥ 60 år, grad 1–2, ≤ 2 cm, ER+, HER2-neg, marginal [illegible]med endokrin behandling samt ska ej vara lobulär cancer (++++).**

§ **[illegible]ling mot regionala lymfkörtelstationer är standard inkl. parasternal. Överväg att avstå från att strålbehandla regionala lymfkörtlar om histologisk grad 1. Parasternaltarget kan utelämnas om lateral tumör och 1-3 positiva lymfkörtlar. Om färre än 10 lymfkörtlar utrymts rekommenderas strålbehandling för alla patienter med en makrometastas.**

****** **Strålbehandling mot regionala lymfkörtlar är standard inkl. parasternal. Parasternaltarget kan utelämnas om lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar.**

Se riktlinjer, inkl dosconstrains, för teknik vid strålbehandling vid bröstcancer från Svenska Bröstradioterapigruppen, SBRG.

KAPITEL 15

Postoperativ medicinsk tilläggsbehandling

15.1 Bakgrund

Syftet med detta kapitel är att sammanfatta alla former av medicinsk tilläggsl
postoperativ eller adjuvant behandling) av bröstcancer, det vill säga be
Målet med denna behandling är att eliminera mikrometastatisk sjukdo

Här tas i princip bara prospektiva och randomiserade studier up h
evidensgradering.

Bedömningen av vilka patienter som ska behandlas och med läggsbehandling är i dag baserad på riskanalyser på gruppnivå. Om den e r att ha nytta av tilläggsbehandling kan man dock inte förutsäga. De om har stor betydelse är ER-positivitet som är en förutsättning för eff ndling, och HER2-positivitet som är en förutsättning för effekten av trastu HER2-riktad behandling. Hög proliferation uppmätt med Ki67 r, men det är oklart om den även kan förutsäga nyttan av cytostati

Det går inte att fastslå en gräns för atika kan rekommenderas beror på sjukdomens biologi, patientens bi nställning och patientens livssituation. Om risken för återfall är stor, som egativa patienter med riskfaktorer och alla lymfkörtelpositiva patien epterat att ge postoperativ tilläggsbehandling. För dessa är risken för återfa ge. Vid ER-positiv bröstcancer måste risken för återfall på lång s r diskussionen om postoperativ tilläggsbehandling förs med patienten [otera att 20-årsrisken för återfall för patienter som fått 5 års postoperativ en ling ändå är synnerligen påtaglig, på basen av en analys av nästan 6 enter [687]. För en patient med en T1-cancer utan lymfkört ntierad, har man 10 % risk för fjärråterfall. För större cancrar med fler fjärråterfallsrisken kring 50 %. Detta är alltså viktig in ed patienterna om nytta och risker med förlängd endokrin behandling til ng i ljuset av risken för fjärråterfall trots 5 års endokrin behandling. En br g av aktuellt status för de olika områdena för postoperativa medicinska til ar finns i publikationer från 2017 års S:t Gallen-möte [688].

REMISSVERSION

15.2 Endokrin tilläggsbehandling

Rekommendationer

- Den endokrina behandlingen med TAM eller AI ska startas efter eventuell cytostatikabehandling och kan startas före eller efter eventuell strålbehandling (B).
- Val av endokrin tilläggsbehandling ska baseras på riskbedömning, menopausalt status, ålder och samsjuklighet. Hög risk definieras generellt som lymfkörtelpositiv bröstcancer eller lymfkörtelnegativ luminal B enligt IHC eller enligt genexpressionsanalys
- Endokrin behandling bör i princip alltid ges till patienter med ER-pos A). För patienter med mycket låg risk för återfall (T1a–b, luminal A) kan t tå från endokrin tilläggsbehandling efter diskussion med patienten om n ker. (B)
- För pre- och perimenopausala kvinnor med lägre risk för återfal I i 5 år (A).
- För pre- och perimenopausala kvinnor med hög risk f –4) som är fria från återfall efter 5 års TAM, bör förlängning upp ndokrin behandling erbjudas (A).
- För postmenopausala kvinnor med ER-positiv menderas AI i 5 år (A) alternativt AI i 2 år följt av TAM i 3 år rkningar av AI rekommenderas byte till annan AI eller
- För postmenopausala kvinnor n ller T3–4) och som behandlats med TAM i 5 år, bö dling med AI erbjudas (A).
- För postmenopausala kvinnor n (N+ eller T3–4) och som behandlats med AI i 5 år och all, kan ytterligare 2–3 års behandling med AI alternativt 5 år med TAM er
- Det finns för närvaran iskt eller genexpressionsbaserat beslutsverktyg som kan med säkerhet rlängd endokrinbehandling (C).
- Ovariell s LHRH-analog till TAM i första hand eller AI i andra hand 5 år enopausala kvinnor upp till 40 år med en risknivå som motiverat ed cytostatikabehandling (B). För kvinnor upp till 45 år som ha rande ovariell funktion inom 2 år efter avslutad cyt oforektomi alternativt tillägg av LHRH-analog övervägas ut or med mycket hög risk för återfall (> 3 positiva lymfkörtlar) är s AI förstahandsval och LHRH-analog + TAM andrahandsval (B).
- ession med LHRH-analog och misstanke om ofullständig suppression nstruationsblödning) bör man kontrollera nivåer av östradiol (känslig) (C). Vid uppression bör man överväga ooforektomi alternativt byte till TAM om r på AI (C).
- Vid ovariell suppression med LHRH-analog är behandling med månadsspruta rekommenderad (A). Behandling med LHRH-analog var 3:e månad kan övervägas i selekterade fall men det krävs en noggrann uppföljning av ovariell funktion (C).
- Vid manlig bröstcancer ER-positiv rekommenderas i första hand TAM i 5 år (C). TAM bör ges i 10 år till de män som har en tumör med högriskfaktorer (C).

REMISSVERSION

- AI ensamt är sannolikt suboptimal behandling för män, om man inte kombinerar med GNRH (D). Det sistnämnda har dock välkända biverkningar med förlust av potens, ben- och skelettmassa samt ökad risk för bukfetma och diabetes.

15.2.1 Bakgrund

Cirka 80–85 % av alla diagnostiserade bröstcancrar uttrycker östrogenreceptorer (ER). Via dessa receptorer kan det kvinnliga könshormonet östrogen bindas till tumörens cellkärnor och stimulera till celldelning, vilket leder till tumörtillväxt. Det första försöket m[illegible]i med oophorectomi på kvinnor med avancerad bröstcancer publicerades av I[illegible]ktat att han inte förstod mekanismerna för de anti-tumorala effekter som han ob[illegible]taka individer.

Fram till mitten på 1900-talet gjorde man det huvudsakligen genom at[illegible] strålbehandla äggstockarna.

Det stora genombrottet kom med TAM som började användas [illegible]ling av metastaserad bröstcancer på 1970-talet. Under efterföljande [illegible]AM:s gynnsamma effekter vid tilläggsbehandling av primärt operabel bröstcanc[illegible]om ett stort antal randomiserade kontrollerade studier som har samma[illegible] analyser gjorda av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) [illegible]-691].

Följsamheten till endokrina behandlingar är e[illegible]atienter. I en svensk registerstudie [692] visade 31 % av kv[illegible]ilket definierades som att man tagit ut mindre än 80 % av det or[illegible]n apoteket eller att mer än 180 dagar gick emellan uttagen. God f[illegible]ill lägre ålder, större tumör, att vara gift samt vara född i ett nordiskt la[illegible]te se någon koppling mellan socioekonomisk status och nedsatt följsamhet. Den[illegible]n till att man avbryter behandlingen är biverkningar [693]. Bröstcanc[illegible]liniker har ett stort ansvar att ordna uppföljning på ett sådant sätt att patient[illegible]öd som underlättar följsamhet till den endokrina behandlingen.

15.2.2 Tamoxifen

Samm[illegible]

- 5 å[illegible]handling med tamoxifen till receptorpositiva patienter ger cirka [illegible]kning av återfallen samt 9 % absolut minskning av [illegible]heten vid 15 års uppföljning (++++).
- [illegible] nyttan av postoperativ tilläggsbehandling med tamoxifen är likvärdig oavsett [illegible]örtelstatus, progesteronreceptorinnehåll samt om patienten fått cytostatika eller inte (++++).
- Förlängd behandling med tamoxifen (TAM) till totalt 10 år kan ge ytterligare drygt 3 % minskning av återfallen samt drygt 2 % förbättrad bröstcanceröverlevnad (++++).

Tamoxifen (TAM) har lite förenklat beskrivits som ett antiöstrogen men är i själva verket en komplicerad drog med både östrogenantagonistiska och östrogenagonistiska effekter. Därför har man på senare år använt benämningen SERM (selektiv estrogenreceptor-modulerare) som med modern terminologi kan beskrivas som ett signalhämmande läkemedel. TAM har den stora

REMISSVERSION

fördelen att det har samma effekt mot bröstcancer oavsett om patienten är premenopausal eller postmenopausal, det vill säga det fungerar även vid de höga östrogennivåer som finns hos unga kvinnor. Den senaste uppdateringen från Oxford-gruppen [344] innehöll 15 års uppföljning av 10 600 kvinnor med ER-positiv tumör som ingått i studier med TAM i 5 år jämfört med ingen endokrin behandling, och visade en relativ minskning av risken för återfall med 39 % (95 % KI 0,57–0,65). Det motsvarar en absolut minskning på 13,2 % vid 15 år. Motsvarande effekt på bröstcancerdödligheten var en relativ minskning på 30 % (95 % KI 0,64–0,75) och en absolut minskning på 9,2 % vid 15 år [344]. Den relativa effekten är väsentligen likvärdig oavsett lymfkörtelstatus, ålder, progesteronreceptor-innehåll samt om patienten fått cytostatika eller inte. Den absoluta effekten är däremot beroende av vilken risknivå patientgruppe[illegible] behandlingen, det vill säga en lågriskgrupp har mindre absolut effekt medan[illegible] får en större absolut effekt. TAM i 5 år är fortfarande standardbehandling för p[illegible] kvinnor samt för män med ER-positiv bröstcancer. Utöver ovanstående[illegible]gen av kontralateral bröstcancer hos TAM-behandlade kvinnor av betydels[illegible] metaanalysen visar att 5 års TAM ger 38 % relativ riskminskning[illegible]r jämfört med ingen endokrin behandling [344].

Kunskapen om biverkningar av postoperativ TAM i 5 år bas[illegible]på EBCTCG:s metaanalys från 2005 [124] som omfattar 7 512 behandlade[illegible]ndlade kvinnor. TAM ökar risken för endometriecancer med en fakt[illegible]000 kvinnor) jämfört med ingen endokrin behandling. Venös tromb[illegible]gare hos de tamoxifenbehandlade, men man har inte kunn[illegible]skt signifikant ökad dödlighet i vare sig endometriecancer [illegible]124]. Den vaskulära dödligheten i tamoxifen- respektive k[illegible]ngen signifikant skillnad men man fann numeriskt fler dödsfall i tamoxif[illegible]0 [124] vilket motsvarar 0,27 % i absoluta tal. Detta kan förklaras av[illegible]bservationstiden är längre i tamoxifengruppen på grund av mi[illegible]rdödlighet.

Det senaste året har två större[illegible]års jämfört med 5 års TAM rapporterats. Den största är ATLAS-studie[illegible]des med en medianuppföljning på 7,6 år efter randomisering, [illegible]ter primärdiagnosen. Av studiens 12 894 kvinnor hade 6 846 ER-positi[illegible]l återfall bland de ER-positiva vid 15 år var signifikant lägre med 10 år[illegible]rt med 25,1 % för 5 års TAM. För total överlevnad redovisades 63[illegible]nuelser för 10 års behandling jämfört med 5 års dito, vilket motsvara[illegible]KI 0,78–0,97), p = 0,01. Analysen av oönskade händelser baserade[illegible]ett ER-status (n = 12 894). Man såg ingen skillnad i dödsfall av an[illegible], 671 versus 679, p = 0,84. Däremot sågs en ökad incidens av en[illegible]n antalet dödsfall av endometriecancer inte skilde sig signifikant (17 ve[illegible]ngembolier var lågt men signifikant fler i gruppen med förlängd be[illegible]sus 21, p = 0,01. Även ischemisk hjärtsjukdom var vanligare med förlängd be[illegible]ll jämfört med 63, p = 0,01. Man kunde dock se att incidens av ischemisk hjärtsjukdom var lägre med förlängd behandling, (2,7 % vs. 3,4 %, p = 0,01) [694].

Den andra stora studien som jämfört 5 och 10 års behandling med TAM är aTTom [695]. Studien inkluderade 6 953 kvinnor varav 2 755 var ER-positiva, resten hade okänt receptorstatus. Precis som i ATLAS-studien såg man en tidsberoende minskning av bröstcanceråterfallen för 10 års med TAM jämfört med 5 år. Händelsekvoten var 0,99 för de första 2 åren efter randomisering, 0,84 (95 % KI 0,73–0,95) för år 3 och 4 efter randomisering och 0,75 (95 % KI 0,75–0,97) för de följande åren. Motsvarande kvoter för total överlevnad var 1,05 för de första 5 åren efter randomisering och 0,86 (95 % KI 0,75–0,97) till fördel för 10 år med TAM > 5 år

REMISSVERSION

efter randomisering. Antalet avlidna av annan orsak än bröstcancer skilde sig inte, 457 för dem med TAM i 10 år jämfört med 467 för dem med 5 års TAM.

15.2.3 Aromatashämmande läkemedel

15.2.3.1 Bakgrund

Sammanfattning

- Tilläggsbehandling med aromatashämmare (AI) som singelbehandling[illegible]blut minskad risk för återfall med knappt 4 % jämfört med TAM, och efte[illegible] bröstcancerdödligheten med AI med 2,1 % och den totala dödligheter[illegible]++). 2–3 år av TAM följt av 2–3 år med AI ger en reducerad bröstcar[illegible]% och en reducerad total dödlighet med 3 % efter 10 år jämfört m[illegible] 5 år med AI jämfört med 2–3 år TAM följt av 2–3 år AI g[illegible]reducerad bröstcancerdödlighet respektive total dödlighet (++++). [illegible]t med 5 års sekvensbehandling med AI först och TAM sedan har [illegible]samt total överlevnad (+++).
- Förlängd behandling med AI i 5 år av patiente[illegible]ala efter 5 års behandling med TAM ger en absolut riskmins[illegible] cirka 5 % jämfört med ingen endokrin behandling (+++).
- Förlängd behandling med AI hos postm[illegible]fter 5 års behandling med AI har i vissa studier visat en förlär[illegible]erfall (+++) men ingen överlevnadsvinst (++++). Effel[illegible]rivs av minskad risk för kontralateral bröstcancer utan m[illegible]en för fjärrmetastaser (++++). Efter 5 års behandling med [illegible]behandling ger en 5 års förlängd behandling med AI inte någon öve[illegible]ıfört med 2–3 års förlängd behandling med AI (+++).
- Det finns ingen sk[illegible]dlingseffekt bland olika AI (++++).
- Tilläggsb[illegible]är endast dokumenterad för den postmenopausala gruppen ([illegible]

Det sena[illegible]nopausala kvinnor alltmer kommit att behandlas med AI. Dessa läkemed[illegible]receptorerna utan verkar genom att minska produktionen av ös[illegible]ausala kvinnor. AI ger alltså ingen minskning av den ös[illegible]ı äger rum i ovarierna hos premenopausala kvinnor [696].

Vi[illegible]lling av postmenopausal ER-positiv bröstcancer har man använt sig av flera ol[illegible]ırs singelbehandling med AI jämfört med 5 års TAM; sekvensbehandling med TAM i 2–3 år följt av AI i 2–3 år eller omvänd sekvens till en total behandlingstid på 5 år där sekvensbehandlingen jämförts med TAM i 5 år eller AI i 5 år.

I den senaste metaanalysen från EBCTCG analyserades individuella data från nära 32 000 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer [697]. Patienterna hade ingått i randomiserade studier där man jämför AI i 5 år med TAM i 5 år; även jämförelser mellan sekvensbehandling och AI eller TAM i kontrollarmen ingår. Vid sammanvägning av de olika behandlingsstrategierna såg man en relativ minskning av återfallen över tid med 30 % bland de som tagit AI. Den effekten gäller dock endast de perioder då behandlingen skiljer sig mellan

REMISSVERSION

grupperna. Räknat över hela studieförloppen var den relativa risken för bröstcancerdödlighet 0,86 (95 % KI 0,80–0,94) till fördel för AI. Total dödlighet minskade också signifikant: 0,88 (0,82–0,94). 5 års behandling med AI jämfört med 5 år med TAM visade en relativ minskning av bröstcancerdödligheten efter 10 år på 15 %, vilket beräknas motsvara 40 % relativ minskning av bröstcancerdödligheten av AI jämfört med ingen endokrin behandling. De absoluta vinsterna var 3,6 % efter 10 år för återfallsfri överlevnad, 2,1 % för bröstcancerspecifik överlevnad och 2,7 % för total överlevnad.

Man kunde inte se några skillnader i effekt beroende av ålder, BMI, tumörstadium, tumörgrad, PGR eller HER2-status. Det finns alltså inga data som talar för att de tre oli[illegible]t effektmässigt [697]. En nyligen publicerad randomiserad studie som inklude[illegible]ter som randomiserades till en av sex olika armar (letrozol vs anastrozol vs exer[illegible] sekvensbehandling med något av dessa läkemedel efter 2 år TAM) bekräftac[illegible]s någon skillnad i effekt bland olika AI. I samma studie kunde man inte [illegible] skillnad avseende sjukdomsfri eller total överlevnad mellan AI singelbe[illegible] sekvensbehandling med TAM och sedan AI [698]. I den ovannä[illegible]metaanalysen kunde man inte heller se någon skillnad i återfallsrisk eller dö[illegible]elbehandling och sekvensbehandling med TAM och sedan AI [697].

Biverkningsprofilen skiljde sig åt med ökad risk för e[illegible]M jämfört med AI: 1,2 % jämfört med 0,4 % efter 10 år vilket var statist[illegible]ken för frakturer var signifikant högre i AI-gruppen jämfört med T[illegible]% jämfört med 5,5 % [697].

Vidare är TAM förknippad med en fördubbl[illegible]bos/lungemboli jämfört med AI, medan det har funnits farhåg[illegible]knippad med fler kardiovaskulära händelser än TAM [699]. Bland övrig[illegible]has mer svettningar, vallningar och vaginala flytningar med TAM, med[illegible]rrhet samt led- och muskelsmärtor [700-704]. Dessa skillnader i biverk[illegible]and styrande för vilket läkemedel man rekommenderar. Dock bör A[illegible]g i 5 år ses som ett förstahandsval till postmenopausala kvinnor me[illegible]nör, eftersom det är en mer effektiv behandling än TAM med en starkare ev[illegible]ativ. Sekventiell behandling med AI följt av TAM till en total beha[illegible]: ett tilltalande alternativ, eftersom det ger en viss ”fördelning” av biverkningarna. Det behandlingsalternativet är testat prospektivt i en randomiserad s[illegible]publicerat en långtidsuppföljning efter median 12,6 år. I den analysen [illegible]idensen av bröstcanceråterfall samt bröstcancerdöd väldig lik mellan A[illegible]dling med AI och sedan TAM (17,1 % vs 18 % för återfall; 15,6 % v[illegible]

Yt[illegible]vända AI är förlängd endokrin behandling, vilket ges i form av AI i 5 år til[illegible]omsfria efter 5 års behandling med TAM. I regel gäller detta kvinnor so[illegible]bausala när TAM sattes in, men som 5 år senare har blivit postmenopausala.

D[illegible]dien (MA-17) av förlängd behandling med letrozol i 5 år jämfört med placebo visade en minskad absolut risk för återfall på 4,6 % efter 4 år motsvarande HR 0,58 [706]. Samma studie visade en trend mot förbättrad total överlevnad vid analys enligt ”intention to treat”: HR 0,82 (95 % KI 0,57–1,19). I en senare analys användes även statistiska metoder (IPCW respektive SCC) i syfte att korrigera för den övergång till letrozol som gjordes av 66 % av kvinnorna i placebogruppen; man fann då en minskad relativ risk för att avlida i förtid på 35–24 % [707]. De två andra randomiserade studierna av förlängd behandling med AI är båda av sämre kvalitet [708, 709].

Det finns numera flera publicerade randomiserade studier som undersöker förlängd behandling med AI efter 5 års behandling med AI-innehållande behandling. I MA 17R-studien inkluderade man 1 918 kvinnor som efter 5 år med letrozol utan återfall randomiserades mellan ytterligare 5 år med letrozol och placebo, en fortsättning av MA 17-studien [710]. Nära 70 % av patienterna hade från början TAM i cirka 5 år innan de sattes på letrozol, vilket innebar totalt upp till 15 års endokrin behandling för vissa patienter. Efter en medianuppföljning från randomiseringen på 6,3 år sågs en relativt liten effekt på återfall, men om man räknade med både återfall och nya kontralaterala bröstcancrar var bröstcancerfri överlevnad 95 % efter 5 år med letrozol jämfört med 91 % med placebo (p = 0,01). 13 av 67 händelser i letrozolgruppen var kontralateral cancer medan motsvarande i placebogruppen var 31 av 98. Ingen skillnad i överlevnad med letrozol i totalt 10 år jämfört med 94 % efter 5 års letrozol och 5 års placebo. Bland de med 47 % pN0-tumörer vilket förklarar relativt få händelser, men studien visar att det är genomförbar utan att biverkningarna blir alltför markerade.

I DATA-studien randomiserades 1 912 patienter till 3 eller 6 års anastrozol – [illegible]M. Det innebär att patienter fick antingen sekvensbehandling i 5 år [illegible] an AI, eller förlängd behandling med 3 års AI efter sekvensbehandling. Man [illegible]kant skillnad i 5 års sjukdomsfri överlevnad (83,1 % förlängd behandling v[illegible]behandling, HR 0,79, 95 % KI 0,62–1,02) utan någon skillnad i totala överlev[illegible]s 90,4 %). I en explorativ subgruppsanalys kunde man se en signifik[illegible]el för förlängd behandling hos patienter med N+ eller > T1 [711]. I [illegible]ndomiserades 1 824 patienter till 2,5 års eller 5 års förlängd behan[illegible] efter 5 års standard endokrin behandling med TAM eller A[illegible] flesta patienterna (88 %) hade fått AI-innehållande behandling [illegible]medan cirka 30 % hade fått singelbehandling med AI. Man såg ing[illegible]avseende sjukdomsfri eller total överlevnad med förlängd behandli[illegible]. I ABCSG-16 studie randomiserade man 3484 patienter till antingen 2 eller [illegible]handling med anastrozol, efter 5 års standard endokrin behandling med TA[illegible]ens, utan att se någon skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad men ma[illegible]för frakturer med 5-års förlängd behandling [713] Nyligen har resultat av N[illegible]en publicerats. I den studien randomiserade man 3 966 patienter till ant[illegible]ndling med letrozol eller placebo efter 5 års behandling med AI-innehål[illegible]dling. Ingen skillnad kunde ses i sjukdomsfri eller total överlevnad, me[illegible]nt skillnad i den kumulativa incidensen av bröstcan[illegible]örlängd behandling (7 års kumulativ incidens: 6,7 % vid förlängd [illegible]R 0,73, 95 % KI 0,56–0,89) [714].

Et[illegible]längd behandling med AI är testat i en randomiserad studie, där man ra[illegible] till kontinuerlig letrozolbehandling i 5 år, eller intermittent letrozol i 9 i[illegible]månaders uppehåll i totalt 5 år efter 4–6 års standard endokrin be[illegible]nittent behandling var lika effektiv som kontinuerlig behandling avseende sj[illegible]evnad utan någon skillnad i toxicitet [715]. I en metaanalys av toxicitet vid förlängd behandling med AI noterade man förhöjd risk för hjärtkomplikationer (OR 1,18) och frakturer (OR 1,34) [716].

Sammantaget är evidens för förlängd behandling med AI efter 5 års AI-innehållande behandling svårtolkad. Studier om förlängd AI har begränsningar som behöver beaktas vid tolkningen av resultat inklusive relativ kort uppföljningstid (DATA-studien; IDEAL-studien; ABCSG-16; NSABP B-42), begränsad statistisk styrka speciellt i subgruppsanalyser (DATA, IDEAL) samt heterogenitet avseende typ av postoperativ endokrin behandling innan randomisering till förlängd AI (DATA-studien; IDEAL-studien; ABCSG-16; NSABP B-42). Dessutom har en nyligen

publicerad metaanalys av dessa studier visat att skillnaden som man noterar vid förlängd AI avseende sjukdomsfri överlevnad drivs av färre fall med kontralateral bröstcancer, medan det inte finns någon skillnad i lokala återfall eller fjärrmetastaser [717]. Effekten av förlängd behandling i den situationen verkar således vara blygsam utan någon evidens för förbättrad överlevnad. Dessutom verkar kortare varianter av förlängd behandling (2–3 år) inte vara sämre än längre varianter (5 år). Den potentiella vinsten av den behandlingen förväntas vara kliniskt relevant enbart hos patienter med hög risk för återfall. Med tanke på risken för biverkningar vid förlängd behandling, den blygsamma effekten och avsaknaden av överlevnadsvinst, bör man göra en individuell bedömning hos patienter med högrisk bröstcancer om eventuell nytta av förlängd behandling i relation till risker.

15.2.3.2 Osteoporos

Rekommendationer

- Alla patienter ska få allmänna råd om fysisk aktivitet och r
- Postmenopausala kvinnor som planeras få AI i 5 år ut iv tilläggsbehandling med bisfosfonater ska remitteras fö ing (DEXA) (A).
- Pre- eller perimenopausala kvinnor som plane on ska remitteras för DEXA efter cirka 2 års behandling (A).
- Initiering av antiresorptiv behandling re core < -2 eller minst 2 av följande riskfaktorer: hög ålder (≥ 75 år), tur > 50 år, höft- eller kotfraktur hos förälder, kortisor , < 20 och T-score mellan -1,5 och -2 (A).

Vid behandling med AI måste ma e risken för osteoporos. Riskökningen för frakturer är dock måttlig; i en m frakturincidens i 7 stora postoperativa studier med AI jämfört med TA skökningen för frakturer i ATAC-studien 3,3 % och i BIG1-98 där AI gavs under 2–3 år var den absoluta ökningen 0,3–2,1 %, och ördes med placebo (endast 30 månaders uppföljning) var skillnaden i [718]. Den totala frakturrisken var enligt den senaste metaanalysen 1 or 5 år med AI, jämfört med 10,4 % för 5 års behandling med TAM. D t att patienter som planeras för 5 års behandling med AI utan planerad ndling med bisfosfonater bör skickas för DEXA och att ev handling ges i enlighet med internationella riktlinjer om behandling av A [719]. Val av antiresorptiv behandling sker i enlighet med re respektive osteoporosmottagning och bör ta hänsyn till patientens ör viduella förutsättningar. Notera att TAM motverkar osteoporos, vilket har be ger sekventiell behandling med AI följt av TAM.

Läkemedelsboken (https://lakemedelsboken.se/) rekommenderar frakturriskbedömning med hjälp av www.shef.ac.uk/FRAX/. Dock är denna algoritm inte designad för patienter med bröstcancer och det finns risk att underskatta risken för fraktur hos bröstcancerpatienter under AI-behandling.

Ovariell suppression hos premenopausala kvinnor påverkar också benmassan negativt, med en snabbare benförlust oavsett om suppressionen kombineras med TAM eller AI [720, 721]. Man kan förebygga benförlusten i den populationen med antiresorptiv behandling. Samma

rekommendationer som vid postmenopausala kvinnor avseende initiering av antiresorptiv behandling gäller även för premenopausala med ovariell suppression.

Flera av de stora randomiserade studierna som jämför AI med TAM har även haft tilläggsprotokoll för att undersöka effekterna på den hälsorelaterade livskvaliteten. Några signifikanta skillnader mellan de olika typerna av hormonella läkemedel har dock inte framkommit [722-724].

15.2.3.3 Hur fastställer man menopausalt status och vilka patienter bör inte få primär aromatashämmarbehandling?

Rekommendationer

- Före AI-behandling ska postmenopausalt status vara säkerställt g
  - bilateral ooforektomi
    eller
  - ålder > 60 år
    eller
  - ≤ 60 år och menopaus minst 12 månader innan cancerbehandling och i frånvaro av annan endokrin behandling.
- S-östradiol bör monitoreras (med en tillräcklig gsmetod) om kvinnan behandlas med AI + LHRH för att säk ell suppression (C). Kirurgisk ooforektomi är ett alternativ
- Postmenopausalt status kan inte och S-LH hos kvinnor som nyligen behandlats med cytostat medan en ”känslig bestämningsmetod” för estradiol kan ge vägledning (++

Den allmänna definitionen av ir när en period av 12 konsekutiva månader gått utan vaginal blödning. D ed ett förhöjt follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniseran elativt säker bedömning av att en kvinna är postmenopausa nopaus inträffar kallas perimenopaus. Denna period kan hos vissa kvinn långa perioder utan vaginala blödningar och efterföljande perioder m verige är medianåldern för menopaus 51 år.

AI till de ala kvinnan är sannolikt generellt ineffektiva. AI sänker östrogen r negativ feedback på hypotalamus och hypofys [725]. Det re kad gonadotropininsöndring. Hos perimenopausala kvinnor kan detta le nde funktionen i ovarierna stimuleras så att produktionen av androgen oc rierna ökar. De ökade östrogennivåerna kan ligga långt över den terapeutiska in behöver inte alltid resultera i en bortfallsblödning. En kvinna som behandlas med AI kan alltså inte följas genom att mäta gonadotropinvärden för att säkerställa postmenopausalt status. I allmänhet är också de östrogenmetoder som finns på rutinlaboratorier inte tillräckligt känsliga för att upptäcka låga nivåer av östrogen. Ett högt östradiolvärde ger däremot direkt besked om aktiva ovarier och sannolikt inadekvat behandling.

Kvinnor som menstruerat innan cytostatikabehandlingen påbörjats är mycket svårbedömda vad gäller menopausalt status efter genomgången behandling. Olika cytostatikakombinationer har rapporterats ge olika stor frekvens av ovariell insufficiens, vilken också är beroende av patientens ålder vid behandling. I studier har olika definitioner av amenorré använts, vilket försvårar

REMISSVERSION

tolkningen av de sparsamma data som finns. I en nyligen publicerad dansk-svensk studie var frekvensen amenorré 77 % efter FEC x 7. För kvinnor upp till 40 år var frekvensen 38 % och för de > 40 år 89 % [726]. I en sammanställning av befintlig evidens såg man att poolade frekvenser av amenorré var 26 % för kvinnor < 35 år, 39 % för kvinnor 35–40 år och 77 % för kvinnor > 40 år [727]. När det gäller regimer med taxaner tycks dessa i stort ligga inom samma risknivåer som rena antracyklinregimer [727-732].

De kvinnor man avser behandla med AI måste ha ett säkerställt postmenopausalt status innan man påbörjar behandlingen: bilateral ooforektomi eller > 60 år eller ≤ 60 år med spontan amenorré i minst 12 månader utan tidigare cytostatikabehandling, endokrin [illegible] bröstcancerbehandling och inte några hormonella preventivmetoder såsom [illegible] hormonspiral, p-stav eller p-piller.

Kvinnor som haft regelbundna menstruationsblödningar före cytostati[illegible] betraktas som pre- eller perimenopausala även om blödningarna upph[illegible] cytostatikabehandlingen. Det finns en risk att AI kan framkalla ö[illegible] perimenopausala ovarier, vilket kan leda till att man inte uppnår [illegible]rogen effekt. TAM kan likväl som AI påverka feedbackmekanismen till hy[illegible]s, vilket leder till ökad insöndring av gonadotropiner som i sin tur stimule[illegible]Gonadotropinnivåer kan alltså inte användas för att bedöma postmenopa[illegible]behandlas med TAM, till exempel inför byte till AI. Den perimenop[illegible]alltid erbjudas adekvat preventivmedelsrådgivning.

15.2.4 Ovariell suppression

Sammanfattning

- Kombinationen TAM + LH[illegible] en absolut 4,3 % minskning på återfall och 1,8 % minskning på tot[illegible]ört med TAM (++++).
- Bland yngre prem[illegible]ed ER-positiv tumör, < 40 år som fått cytostatika finns stöd[illegible]minskning när LHRH-agonist adderas till TAM (+++).
- LHRH +[illegible]gar än TAM enbart (++++) och sämre hälsorelaterad livskvalite[illegible]den men inte efter avslutad behandling (++).
- AI[illegible]mfört med TAM + LHRH, visat bättre återfallsfri och fjä[illegible](+++) i en poolad analys av två RCT med en absolutvinst på 4,[illegible]och 2,1 % avseende fjärrmetastasfri överlevnad men inte i en [illegible]AI + LHRH ger inte bättre överlevnad än TAM + LHRH-agonist [illegible]
- [illegible]rterad hälsorelaterad livskvalitet skiljer sig inte signifikant mellan AI +LHRH [illegible] LHRH (++).
- LHRH-agonist kan hos en viss andel av patienterna ge otillräcklig hämning av äggstockarnas östradiolproduktion, något som i kombination med AI kan ge helt utebliven behandlingseffekt (++).

Två stora randomiserade studier med poolade resultat har undersökt konceptet med ovariell suppression hos premenopausala kvinnor [733]. I SOFT-studien randomiserades 3 066 patienter till TAM vs ovariell suppression + TAM vs ovariell suppression + exemestan, medan i TEXT-studien randomiserades 2 672 patienter till antingen ovariell suppression + TAM eller

REMISSVERSION

suppression + exemestan. Avseende TAM med eller utan ovariell suppression kunde man notera, efter 8 års medianuppföljning, att tillägget av suppression ledde till en 4,2 % absolut riskminskning på återfall (HR 0,76, 95 % KI 0,62–0,93) och 1,8 % på total dödlighet (HR 0,67, 95 % KI 0,48–0,92). Dock var risken för biverkningar större vid tillägg av ovariell suppression och den hälsorelaterade livskvaliteten var sämre under behandlingstiden, men den effekten försvann efter avslutad behandling [734]. Subgruppsanalyser antyder på en större behandlingseffekt hos yngre patienter (< 35 år) och patienter yngre än 40 med ogynnsamma prognostiska faktorer som ledde till att välja cytostatikabehandling [735, 736]. En tredje randomiserad studie om ovariell suppression men någon annorlunda koncept än SOFT och TEXT publicerades nyligen (ASTRRA). I den studien randomiserade man 1[illegible]b till 45 år som hade ovariell funktion (definierad som FSH-nivå < 30 mIU/mL e[illegible]hning) upp till två år efter avslutad cytostatikabehandling till endast TAM i 5 år elle[illegible]LH-analog i två år och sedan TAM i totalt 5 år. Man noterade en statistiskt[illegible]g i både DFS och OS med tillägg av LHRH-analog med en absolut DFS-[illegible] absolut OS-vinst på 1,6 % [737].

Den senast publicerade individuell-patient metaanalysen av beh[illegible]ll suppression, som endast inkluderade studier där LHRH-analoger använts[illegible]: 11 900 patienter med en medianuppföljningstid på 6,8 år. Samtliga analyser v[illegible] de cirka 9 000 ER-positiva patienterna. De data som belyste LHRH jän[illegible]temisk behandling visade en icke-signifikant relativ riskminskning på 28 % för[illegible]I denna analys ingick dock endast 338 patienter. Effektens storlek ä[illegible]sordning som i en tidigare metaanalys, vilken visade en signifikant[illegible]ektomi [124]. När LHRH + TAM jämfördes med enbart TAM (n[illegible] signifikant minskning av återfall eller död [738]. Inte heller när LHRH[illegible]bart cytostatika (n = 2 376) eller när cytostatika och TAM gavs med ell[illegible]uppnåddes statistisk signifikans. När man däremot lade ihop de studier[illegible]HRH som tillägg till cytostatika, TAM eller kombinationen av dessa, fann[illegible]ant relativ riskminskning på 12,7 % (p = 0,02) för återfall men inte för överlev[illegible]udierna med cytostatikabehandling var LHRH:s gynnsamma effekt begrä[illegible]upp till 40 års ålder (n = 745), för vilka man såg en HR på 0,75 (95 % K[illegible]–[illegible]och 0,73 (95 % KI 0,56–0,94) för dödlighet [738].

Sammantaget a[illegible]ens att kombinationen av TAM och ovariell suppression ger en blygsam förb[illegible]med tanke på ökad risk för biverkningar kan den inte rekomm[illegible]ausala patienter. Däremot blir effekten större och mer kliniskt signifikan[illegible]e risk för återfall som yngre patienter med ogynnsamma pr[illegible]

D[illegible]gslängden för LHRH-analoger är okänd, men i den senaste öv[illegible]38] nåde 2 års behandling tillämpats i 12 av 16 studier. Den av tillverkaren re[illegible]behandlingstiden på 3 år baseras på en enstaka klinisk studie som omfattar 1 0[illegible]itiva premenopausala kvinnor där man jämförde goserelin + TAM med enbart CMF [739]. I SOFT- och TEXT-studierna gav man totalt 5 års behandling med ovariell suppression medan i ASTRRA studie gav man 2 år.

En annan viktig fråga är om AI + LHRH-analog är effektivare än TAM + LHRH-analog vid behandling av premenopausala kvinnor. I den poolade analysen av SOFT- och TEXT-studierna kunde man se en signifikant förbättring av sjukdomsfri (absolut skillnad på 4 %, HR 0,77, 95 % KI 0,67–0,90) samt fjärrmetastasfri överlevnad (absolut skillnad på 2,1 %, HR 0,80, 95 % KI 0,66–0,96) med AI vs TAM, men ingen skillnad i den totala överlevnaden (HR 0,98, 95 % KI 0,79–1,22). I en sk STEPP (Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot) analys av TEXT och

SOFT kunde man se att beroende på vilka klinikopatologiska parametrar som tas i beaktande är vinsten av AI + LHRH-analog vs. TAM + LHRH-analog beträffande 8-års risk för fjärrmetastasering mellan 1 till 15 %. De faktorerna som verkade spela mest roll var i första hand lymfkörtelpositiv sjukdom med minst 4 positiva lymfkörtlar följd av ålder < 35 år och grad 3 sjukdom [740]. I en studie av den österrikiska bröstcancergruppen [741] randomiserades 1 803 premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer mellan TAM + goserelin och anastrozol + goserelin. Efter nära 8 års uppföljning sågs ingen skillnad avseende sjukdomsfri överlevnad, medan den totala överlevnaden var sämre för anastrozol jämfört med TAM, riskkvot för död 1,63 (1,05–2,52) med en absolut skillnad på cirka 2 % [742].

Sammantaget finns det visst stöd för att AI är fördelaktigare än TAM som t[illägg] suppression avseende sjukdomsfri överlevnad, speciellt för patienter med m[ycket hög risk för] återfall som vid omfattande lymfkörtelmetastasering. Det finns däremot en [studie som visar] die med en riskkvot på > 1 för total överlevnad vilket inger viss oro. Såled[es är det bäst att v]LHRH-analog och TAM förstahandsval hos bröstcancerpatienter som [ska genomgå] ovariell suppression medan LHRH-analog + AI är förstahandsv[al för patienter som] et högrisk för återfall.

I de flesta randomiserade studierna som undersöker tillägg a[v LHRH-analog] har man givit behandling med månadssprutor. Därför rekommend[erar vi att använda] månadssprutor som standardbehandling. Det finns två randomiserade stu[dier som undersökt] te non-inferiority avseende östradiol suppression av LHRH-ana[log implantat] r versus sprutor var 3:e månad hos bröstcancerpatienter där man kun[de påvisa] y [743, 744]. I en av dessa studier som inkluderade patienter mec[ensidig ovarialcysta] n inte se någon skillnad mellan de två grupperna avseende OR [för graviditet] kan, således, överväga behandling med LHRH-analig var 3:e månad i sel[ektade fall] ; önskemål, svårigheter med administrering av månadssprutor) [och] noggrann uppföljning avseeende tecken till ovariell funktion.

15.2.5 Beslutsverktyg för att stödja beslutet om förlängd endokrinbehandling

Rekommen[dation]

Det fi[nns inget] ågot kliniskt eller genexpressionsbaserat beslutsverktyg som kan m[ed säkerhet] tta av förlängd endokrinbehandling (C).

Ri[siken för] dvs recidiv minst 5 år efter bröstcancerdiagnos, är ett välkänt problem vi[d bröstcan]cer. I en meta-analys från EBCTCG som inkluderade 62923 kvinnor med E[R-positiv bröst]ancer från 88 randomiserade studier som var recidivfria efter 5-års en[dokrinbehandl]ng kunde man se att kumulativa absoluta risken för sena recidiv (år 5 till 20 efter diagnos) var mellan 10 % (för lågrisk tumörer) och 41 % (för högrisk tumörer) där tumörstorlek, lymfkörtelmastaser och gradering var faktorerna som påverkade mest den risken [687]. Även om det finns en tydlig koppling mellan traditionella tumör karakteristiska och risk för sena recidiv ser man samtidigt en ökad risk för sena recidiv även vid lågrisktumörer enligt traditionella markörer. Förlängd endokrinbehandling har visat kunna minska risken för sena recidiv men det finns samtidigt risk för biverkningar. Det finns, således, ett stort behov för utveckling av beslutsverktyg som kan prediktera vilka patienter som skulle ha nytta med förlängd endokrinbehandling.

CTS5 (clinical treatment score after 5 year; https://www.cts5-calculator.com) är en algoritm baseras på tumörkarakteristiska (tumörstorlek, lymfkörtelspridning, gradering) och ålder som ger en prognos kring risk för sena recidiv mellan år 5 och 10 hos patienter med ER-positiv bröstcancer som är recidivfria efter 5 år [745]. Algoritmen utvecklades med hjälp av data från ATAC studie och validerades i en oberoende kohort av BIG 1-98 studie. CTS5 har validerats i några oberoende kohorter där man bekräftar den prognostiska rollen av algoritmen avseende risk för sena recidiv hos postmenopausala kvinnor medan algoritmens prognostiska roll hos premenopausala kvinnor ärmer tveksam [746, 747]. Man har, däremot, inte kunnat visa någon prediktiv roll av CTS5 algoritmen avseende förlängd endokrinbehandling [748].

Alla fyra kommersiella genexpressionsanalyser för bröstcancer som är tillgär
(Oncotype Dx, Mammaprint, EndoPredict, PAM50; var god se 15.3.6 för d ing
av dessa analyser) har visat sig ha ett visst prognostiskt värde avseende risk f
minst en dataset [749-752] medan det finns begränsad evidens om det
värdet av dessa analyser avseende nytta med förlängd endokrinbehand
analys av prospektiva NSABP B-42 studien (förlängd endokrinb i 5 år versus
placebo) kunde man se att patienter med ”low-risk” enligt Mammaprint hade större nytta med
tillägg av AI än patienter med ”high-risk” [753]. Dessa result as av minst en till
studie med liknande design (retrospektiv analys av randomis förlängd
endokrinbehandling) för att kunna bevisa en potenti etydelse [754]. Man kan,
således, med nuvarande evidens inte rekomm ssionsanalyser som
beslutsstöd för beslut om förlängd endokrinb

Det är värt att nämna en till genexpres llt tillgänglig i USA men inte
i Europa än och heter Breast Cancer I CR-baserad analys som kombinerar
två biomarkörer (HOXB13:IL17BR (I n molecular grade index (MGI)) och
ger prognostisk information avsee recidiv för ER-positiv bröstcancer [751, 755].
Breast Cancer Index har också vis ute i tre retrospektiva analyser av tre
randomiserade studier varav t AI (MA.17 studie; [756, 757] och en med förlängd
TAM (aTTom studie; [7 dier kunde man se att (H/I)-high tumörer var mer
känsliga för end e större nytta av förlängd endokrinbehandling än (H/I)-
low tumörer. M ligen resultat från NSABP B-42 studie där man inte
kuna bekräfta d v (H/I)-high tumörer i en kohort av patienter som fick
förlängd endok AI [759]. Trots motsstridiga resultat är Breast Cancer Index
den enda m rekommenderas av NCCN som ett verktyg som stöd i
beslutet d andling. Än så länge är Breast Cancer Index inte tillgänglig i
Eu

15.2.6 Endokrin behandling vid duktal cancer in situ

tioner

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

En Cochraneanalys från 2012 baserad på 2 randomiserade studier som inkluderat drygt 3 000 kvinnor, visade att TAM efter bröstbevarande kirurgi för DCIS reducerar antalet nya bröstcancerhändelser [760]. TAM reducerade både ipsilaterala DCIS (HR 0,75, 95 % KI 0,61–

0,92) och kontralaterala DCIS (HR 0,50, 95 % KI 0,28–0,87). Också kontralateral invasiv cancer minskade (HR 0,57, 95 % KI 0,39–0,83), och det fanns en trend till reduktion av ipsilateral invasiv cancer (HR 0,79, 95 % KI 0,62–1,01).

I NSABP B-24 randomiserades 1 799 patienter mellan placebo och TAM i 5 år efter bröstbevarande operation och strålbehandling för DCIS. Efter 163 månaders uppföljning påvisades signifikant färre invasiva samsidiga återfall i tamoxifengruppen (HR 0,68, p = 0,025) och kontralateral cancer reducerades i samma storleksordning [500]. Nyttan av TAM gällde endast dem med hormonreceptorpositiv DCIS (HR 0,49 för bröstcancerhändelse efter 10 år; p = 0,001) [761].

I UK/ANZ randomiserades 1 701 kvinnor till antingen strålbehandling, TA[illegible]ng + TAM, eller ingen efterbehandling alls efter bröstbevarande operation för DC[illegible]rade signifikant risken för alla nya brösthändelser (HR 0,71, p = 0,002), ipsi[illegible], p = 0,03) och kontralaterala bröstcancrar (HR 0,44, p = 0,005), men m[illegible]n av ipsilaterala invasiva återfall [762].

Ingen effekt på total överlevnad sågs. Endast en av studierna rar[illegible]ingar (toxicitet, humörförändringar, djup ventrombos, lungemboli och endo[illegible]h man såg ingen signifikant skillnad mellan TAM och placebo. En icke-signif[illegible]kad risk för endometriecancer visades för tamoxifengruppen.

I IBIS-2 och NSABP B-35 jämför man AI oc[illegible]ausala kvinnor efter bröstbevarande operation med och utan stråll[illegible] NSABP B-35 föreligger en liten men signifikant skillnad i bröstca[illegible]0 år, 89,2 % för TAM och 93,5 % för anastrozol (HR 0,73, p = [illegible]s sent under uppföljningen och gällde kvinnor under 60 år vid diagnos[illegible]erades 2 980 patienter; det var ingen skillnad i återfallsfrekvens (67 i ana[illegible]ve 77 i TAM-armen, HR 0,89, 95 % KI, 0,64–1,23). 33 dödsfall noterades i anast[illegible]6 i TAM-armen (HR 0,93, 95 % KI, 0,58–1,50) [67].

Efter bröstbevarande kir[illegible]rs endokrin behandling övervägas. ER och PR-status ska då uti[illegible]ng rekommenderas inte generellt, men bör övervägas vid ER-positiv DCI[illegible]nskilda patienten bedöms överstiga nackdelarna. Någon överlevnadsvins[illegible]och risken för biverkningar måste beaktas.

Forsknin[illegible]nnat definiera några specifika riskgrupper. Utbredning och nukleär g[illegible]n till återfallsrisk. Yngre kvinnor har större risk för återfall och mindre r[illegible]ört med äldre kvinnor.

15.3 Tilläggsbehandling med cytostatika

Rekommendationer

- Vid ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer rekommenderas kombinationscytostatika vid tumörer som är större än 10 mm med riskfaktorer (luminal B) eller ålder < 35 år eller vid körtelpositiv sjukdom (A).
- Vid osäkerheter kring kategorisering av lymfkörtelnegativ ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer avseende riskgrupp hos postmenopausala kvinnor bör man utföra genexpressionsanalys (A). (Se avsnitt 9.6).

REMISSVERSION

- För patienter med 1–3 positiva lymfkörtlar som har en starkt endokrint känslig tumör, om det inte finns andra riskfaktorer (luminal A), överväg att enbart ge endokrin behandling (B).
- Genexpressionsanalys kan övervägas hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1-3 positiva lymfkörtlar som bedöms som intermediär risk (grad 2 och intermediärt Ki67) inför val av cytostatikabehandling (B).
-
- Vid trippelnegativ bröstcancer rekommenderas cytostatika hos patienter med tumörstorlek > 5 mm eller lymfkörtelpositiv sjukdom (B).
- Grundprincipen vid tilläggsbehandling med cytostatika är att en antra[illegible]n (EC) ska ges i sekvens med en taxan (docetaxel eller paklitaxel) (A), til[illegible]
  E90C600 x 3 → docetaxel 100 x 3 givet var 3:e vecka (A), eller den or[illegible]n med docetaxel först (A).
  E90C600 x 3 → paklitaxel x 9–12 givet veckovis, eller den omvä[illegible]
- För patienter med bröstcancer av högrisktyp, exempelvis [illegible], luminal B N+ eller pN2-3, rekommenderar man i första hand dostät[illegible]–[illegible]baserad cytostatikabehandling (A) med E90C600 x 4 varannan[illegible]klitaxel x 9–12 veckovis eller paklitaxel 175 x 4 varannan vecka eller c[illegible]varannan vecka eller den omvända sekvensen (B).
- För patienter med trippelnegativ bröstcancer k[illegible]hållande cytostatikabehandling övervägas som et[illegible]: att öka dosintensiteten (B):
  Docetaxel60 + (cap900 x 2 d 1-14) x 3 → [illegible]0 x 2 d 1-14 x 3, givet var 3:e vecka.
- DPD (dihydropyrimidindehydr[illegible] på alla patienter innan start av behandling med kapecitabin [illegible]
- För patienter med måttlig åt[illegible]ntraindikation mot taxan, kan man ge adekvat doserad antracyklinregi[illegible]–[illegible]C x 6 givet var 3:e vecka (A).
- För patienter med [illegible]ler där antracykliner bedöms mindre lämpliga, kan man ge D[illegible] [illegible]enter som inte är lämpliga för antracykliner på grund av risk för h[illegible]r anses lämpliga för taxaner, kan man ge klassisk CMF i 6 kurer (A[illegible]
- G-CSF b[illegible]vid ovannämnda regimer eftersom det reducerar risken för inf[illegible]e kapitel 20, Understödjande behandling.
- Vä[illegible]nitiering av postoperativ cytostatikabehandling bör inte [illegible], speciellt hos patienter med hög risk för återfall (trippelnegativ [illegible] (B).

15.3.1 Bakgrund

15.3.1.1 CMF och antracyklinbaserade regimer

Sammanfattning

- Behandling med CMF-lika regimer ger 24 % relativ minskning motsvarande cirka 6 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten efter 10 år (++++).
- Antracyklinbaserad cytostatikabehandling av typen FEC/FAC ger jämfört med CMF-baserade regimer 4 % absolut förbättring av överlevnaden efter 10 år (++++).

REMISSVERSION

- Regimer med höga doser av antracyklin innebär en ökad risk för hjärtrelaterad dödlighet. Antracyklin, särskilt i kombination med cyklofosfamid, medför < 1,0 % ökad risk för leukemi/MDS om man iakttar numera rekommenderade dosnivåer (++++).
- I stället för FEC kan EC ges utan att bröstcanceröverlevnaden försämras (+++).

EBCTCG torde ha en särställning vad det gäller metaanalyser, eftersom de alltid är baserade på analys av individdata från varje studie som ingår. Målsättningen är också att alltid ha med individdata från alla studier, för att minska risken för publikationsbias, eftersom initialt presenterade studier med ”positiva” resultat torde ha lättare att bli publicerade.

Att tilläggsbehandling med cytostatika efter primär kirurgi kan eliminera mik och därmed förbättra 5-årsöverlevnaden vid bröstcancer, var något som man ku första systematiska översikten från EBCTCG [689]. Genom sammansl 40 randomiserade cytostatikastudier med totalt över 13 000 patienter k kombinationsbehandling är effektivare än behandling med ensta t att cytostatika med 8–24 månaders duration inte gav någon öve ned 4–6 månaders behandling [689].

I metaanalysen från 2012 kunde man presentera data studier med totalt 100 000 deltagare avseende effekten av kombination tostatika. För första gången innehöll rapporten data från studier a docetaxel). Totalt för alla studier som jämförde regimer med och utan t minskningen av bröstcancerdödlighet 13 % och motsv andelen döda efter 8 år var 1,4–2,8 % beroende på kontrollarmen äftade också att den äldre typen av cytostatika, CMF, är likvärdig med fyr urer av typen AC – båda minskar den relativa risken för bröstcancer –25 %. Däremot är regimer med högre totaldos av antracyklin (> 360 mg/m² epirubicin eller > 240 mg/m² doxorubicin) som FEC eller FAC effektivare än CMF, me inskning på 20 % för att avlida av bröstcancer. Motsvarande absoluta m en efter 10 år var 4,1 %. I studier som testade antracyklinbase ot ingen postoperativ cytostatikabehandling var den relativa riskmin lödlighet 36 % med en absolut risk på 6,5 % efter 10 år [764].

Subgrup r, lymfkörtelstatus, tumörstorlek, differentieringsgrad, östrogen ifenanvändning inte på något tydligt sätt påverkar den relativa riskminsl elaterad död [764] som ligger på cirka en tredjedel efter de bästa ta serade regimerna. Den absoluta vinsten av att den relativa br minskar med en tredjedel, beror givetvis på den absoluta risk patienten sk ostatikabehandling, vilket hos ER-positiva är den risk som återstår efter lämplig en ng. Sammanlagt beräknas den totala absoluta minskningen av död i bröstcancer ligga på 15 % eller 10 år för de bästa regimerna [764].

I EBCTCG:s översikt från 2005 redovisas även långtidstoxiciteten efter genomgången kombinationsbehandling med cytostatika. Icke-bröstcancerrelaterad dödlighet beräknat på sammanlagt nära 29 000 patienter visade ingen skillnad, med en incidensrat på 0,7 % per år både för de cytostatikabehandlade och för de som ingått i kontrollgrupper. För de kvinnor som ingått i studier med antracyklin jämfört med kontroll (n = 23 000) var motsvarande dödlighet 0,7 % respektive 0,6 %. För vaskulärt betingad dödlighet sågs ingen skillnad, medan hjärtrelaterad dödlighet låg högre för regimer med antracyklin jämfört med regimer utan antracyklin. Dessutom

REMISSVERSION

sågs en numerisk trend för ökad risk för leukemi med antracyklinbehandling jämfört med ingen cytostatikabehandling. Sammantaget innebär det en överdödlighet som kan ligga på några promille per 10 år, det vill säga betydligt mindre än det tilläggsvärde på cirka 4 % som antracyklinet ger utöver CMF-liknande behandling [124]. En översikt med data från 19 randomiserade studier med totalt 9 800 patienter där epirubicin ingått, visade att regimer med < 600 mg/m^2 totaldos epirubicin, respektive < 6 000 mg/m^2 cyklofosfamid, medför en risk på < 1 % för att drabbas av akut myeloisk leukemi/MDS [765].

I en randomiserad studie från Italien studerades dostät behandling med eller utan 5-fluorouracil, med en 2 x 2 design med drygt 2 000 kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstca[illegible] bekräftar att EC är lika effektivt som FEC [766]. Patienterna randomiserade[illegible]x 4 följt av paklitaxel 175 x 4, och E90C x 4 följt av paklitaxel 175 x 4. Ytterliga[illegible]ing gjordes mellan 3 och 2 veckors intervall (se nedan under dostät taxanbehanc[illegible]n för FEC mot EC var 1,06 och 1,16 för sjukdomsfri överlevnad respektive[illegible]5 år; slutsatsen är att tillägg av 5-fluorouracil till EC inte förbättrar utfallet [[illegible]

15.3.2 Tilläggsbehandling med dosintensiva cytostatika

Sammanfattning

- Högre antracyklindos ger måttligt förbätt[illegible]ad jämfört med lägre dos, relativ riskminskning 12 % (++++[illegible]
- Benmärgsstödd högdos-cytostat[illegible]ka typer av kontrollregimer rekommenderas inte beroende p[illegible]ld positiv nytta-risk balans (+++).

Den amerikanska NSABP-gruppe[illegible]en potentiella betydelsen av dosintensitet för cyklofosfamid i två postopera[illegible]2 och B-25). Olika dosintensitet och kumulativa doser av cyklofosfamid ha[illegible]handlingsarmar där doxorubicin 60 mg/m^2 har använts i samtliga. Resul[illegible]r att gruppvis och konventionell doseskalering av cyklofosfamid [illegible]ans med doxorubicin i dosen 60 mg/m^2, ger en signifikant över[illegible]].

För antracyklin[illegible]andling finns en metaanalys baserad på 6 studier med 6 866 kvinnor [illegible]lin i högre doser jämfördes med lägre doser [764] (webbap[illegible]mmanlagt 4 studier med 3 876 kvinnor designade så att endast antracyklin[illegible]de, övriga studier innehöll olika doser både av antracyklin och övriga kc[illegible]a med god design varierade skillnaden i kumulativ epirubicindos 75–20[illegible]rubicin var skillnaden 120 mg/m^2 för den kumulativa dosen. Högre dos jäm[illegible]dos antracyklin gav en minskad risk för återfall med 0,88 (standardfel 0,05). D[illegible]ekvoten minskade med 0,7 %, vilket motsvarar en absolut förbättring på knappt 7 % efter 10 år. Man fann också en icke-signifikant minskning av förtida död 0,93 (standardfel 0,06) [764] (webbappendix).

Det potentiella tilläggsvärdet av benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling har analyserats i en metaanalys av 13 randomiserade studier med sammanlagt 6 210 patienter [769]. Överlevnad utan återfall var signifikant bättre för högdosgruppen, medan den totala överlevnaden inte skiljde sig åt. Behandlingsrelaterade dödsfall var drygt 8 gånger vanligare med högdosbehandling, RR 8,6 (95 % KI 4,1–17,8) [769]. Fyra publicerade studier med mer omfattande cytostatikabehandling i

kontrollarmen visar en trend till färre bröstcanceråterfall för den icke-benmärgsstödda kontrollarmen [770-773].

Sammanfattningsvis har man inte kunnat påvisa någon fördel för benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling.

15.3.3 Taxaner

Sammanfattning

- Cytostatikabehandling där taxan ingår ger jämfört med behandling uta ativ minskning samt 1,4–2,8 % absolut minskning av bröstcancerdödlighe
- De bästa regimerna med antracyklin och taxan beräknas ge cirka 13 % l bröstcancerdödlighet jämfört med ingen cytostatikabehandling (
- Sekvensbehandling med antracykliner och taxaner ger en 3,2 % återfall och 2,1 % på bröstdödlighet jämfört med parallell -).
- Paklitaxel givet veckovis är mer effektivt än paklitaxel -+).
- Det verkar inte finnas någon statistiskt signifikant skill nt taxaner och upfront antracycliner i sekvensbehandling avse lerabilitet (+++).

I EBCTCG-metaanalysen noterade man en re % avseende återfall, 13 % avseende bröstcancerdödlighet och 11 ed tillägg av taxaner jämfört med icke-taxaner. Absoluta minskning er för återfall, bröstcancerdödlighet respektive total dödlighet var 4,6 %, 2 EBCTCG 2012).

Avseende frågan om sekvensbeha ll behandling med antracykliner och taxaner har nyligen publicerats en EB ys som inkluderade 6 532 patienter och hittade en absolut 10 års minskning i åte och 2,1 % på bröstcancerdödlighet till fördel för sekvensbehandling [774].

I en stor postop fyrarmad studie (AC x 4 → pakli175 givet var 3:e vecka x 4; vs AC x 4 → pakli80 veckovis x 12; vs AC x 4 → doce100 var 3:e vecka x 4; vs AC x 4 → doce35 veckovis x 12) visade vecko ant bättre 5-årsöverlevnad än paklitaxel givet var 3:e vecka, 89,7 % v eckovis paklitaxel var likvärdigt med docetaxel var 3:e vecka [775]. Ef var 3:e vecka innebär väsentligt färre behandlingstillfällen än paklitaxe paklitaxel veckovis har en högre frekvens av neurotoxicitet [6 e vecka den vanligaste varianten av taxantillägg i Sverige. Docetaxel an dos, 80 mg/m^2, på grund av att den internationellt sett vanligare dosen 10 toxisk; detta grundar sig på data från Finland från några hundra patienter vi ig behandlingseffekt [776]. Eftersom en randomiserad studie med docetaxel i olika dosnivåer (60 mg, 75 mg och 100 mg/m^2) har visat en signifikant dosresponstrend avseende remission och tid till progression [777], är ett rimligt alternativ att inleda med 80 mg, och för dem som tolererar det väl, öka till 100 mg från och med behandlingstillfälle 2.

I en nyligen publicerad metaanalys inkluderade man 7 studier (12 741 patienter) som fick antingen standard taxan- och antracyklinbaserade cytostatika eller docetaxel + cyklofosfamid [778]. Ingen skillnad beträffande sjukdomsfri eller total överlevnad kunde noteras, men det fanns en trend till fördel för taxan- och antracyklinbaserade regimer vid högrisk bröstcancer (ER-negativ eller N+). Docetaxel och cyklofosfamid var mindre toxiskt avseende illamående, mukosit,

trombocytopeni samt sensorisk perifer neuropati jämfört med taxan- och antracyklinbaserade regimer.

I en Cochran meta-analys undersökte man om det fanns någon skillnad avseende effektivitet av cytostatika eller tolerabilitet om man gav upfront taxaner versus upfront antrakykliner i sekvensbehandling [779]. Man kunde inte se någon skillnad vid neoadjuvant behandling, vilket bekräftas av en nyligen publicerad randomiserad studie [780], medan vid adjuvant behandling var evidens kring effektivitet begränsad och när det gäller tolerabilitet var upfront taxaner en fördelaktig strategi endast beträffande risk för neutropenier.

15.3.4 Tilläggsbehandling med dostäta cytostatika

Sammanfattning

- Dostäta regimer med behandling varannan vecka reducerar riske[illegible]%
  (16 % relativ minskning) och förbättrar bröstcancerdödlig[illegible]absoluta tal
  (14 % relativ minskning) jämfört med samma regimer give[illegible]+++).
- G-CSF som tillägg till cytostatika minskar risken för n[illegible]ed 73 % (+++) och för tidiga dödsfall med 68 % (++).

Senaste EBCTCG-metaanalysen som unders[illegible]s parallell taxanbehandling undersökte också om dostät behandling given[illegible]ill bättre effekt jämfört med samma regim var 3:e vecka. I strikt be[illegible]dostät och konventionell behandling att man ger samma läkeme[illegible]oser, men på kortare tid i en dostät regim. Individbaserade data erhölls fr[illegible]svarande 34 122 av 36 292 individer, data alltså kompletta för[illegible]rna [774]. Man visade att för den dostäta behandlingen fick man en 17-proc[illegible]ion av återfall (HR 0,83, 95 % KI 0,78–0,89, p < 0,0001). 10-årsvinsten i a[illegible]4 %. För bröstcancerdödlighet var motsvarande 10-årsvinst 2,9 %, KI 1,2–4[illegible]-procentig relativ vinst (HR 0,86, 95 % KI 0,79–0,93, p = 0,000[illegible]andling verkade vara likvärdig oavsett ER-status eller andra tumörkar[illegible]relativa vinsten. Dock förväntar man sig en större vinst i absoluta tal vid [illegible]re risk för återfall. I den metaanalysen ingick en randomiserad s[illegible]ämarbete bland SweBCG, the German Breast Cancer Group samt the [illegible]ectal Cancer Study Group, och som testade om skräddarsydd dostät be[illegible]rvärden för leukocyter är bättre än standard cy[illegible]91]. Sammanlagt inkluderades 2 017 patienter med högrisk för återfall, oc[illegible]uppföljning kunde man en numerisk men icke-statistiskt signifikant sk[illegible]a avseende återfallsfri överlevnad (88,7 % vs 85 %, HR 0,79, 95 % KI 0,[illegible]–[illegible]tal överlevnad (92,1 % vs 90,2 %, HR 0,77, 95 % KI 0,57–1,05).

De dostäta regimerna som ges varannan vecka, med samma doser som man rutinmässigt ger var 3:e vecka, måste ges med G-CSF [782, 783]. Man måste också ge G-CSF om man använder högre doser av antracyklin-cyklofosfamidbaserade regimer, med eller utan taxaner, givna var 3:e vecka.

De uppdaterade riktlinjerna från ASCO rekommenderar vidare att primär G-CSF profylax bör användas om risken för febril neutropeni är över 20 % [784]. FE100C100 och docetaxel 100 och TAC är regimer där man måste ge G-CSF för att minska risken för febril neutropeni och infektionskomplikationer.

REMISSVERSION

En systematisk översikt baserad på totalt 2 156 patienter med bröstcancer från 8 randomiserade studier som undersökte cytostatikabehandling med eller utan G-/GM-CSF, visade att G-CSF (6 studier) gav en minskad risk för febril neutropeni motsvarande en riskkvot på 0,27 (0,10–0,75). Motsvarande resultat för tidig dödlighet var 0,32 (0,13–0,77) [785].

Vid anemi sekundärt till cytostatikabehandling så ska erytropoetiner i princip inte användas, eftersom data visar försämrad prognos [786].

15.3.5 Kapecitabinbaserade regimer

Sammanfattning

- Tillägg av kapecitabin till regimer med antracyklin och taxan har visat [illegible] sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad hos patienter med [illegible]cer, men verkar inte ha någon tilläggseffekt hos patienter med hormo[illegible] (++++).

Kapecitabin är en prodrog till 5-FU som tas peroralt. Den g[illegible]tinuerlig koncentration av aktiva metaboliter i tumörvävnader[illegible]bättre effekt än intravenös bolusinjektion av 5-FU [787]. Kapecitabi[illegible]e förlängd överlevnad i kombination med docetaxel i jämförelse med [illegible] etastaserad bröstcancer [788]. I en nyligen publicerad metaanalys inkl[illegible]e studier (5 postoperativa och 3 preoperativa) med sammanlagt [illegible]ammanlagt 8 studier innehåller antracyklin + docetaxel med tillägg av[illegible]ntarmen, utom CREATE-X som är en studie [265] där kvinnor med kvarv[illegible]operativ behandling randomiserades mellan kapecitabin d 1–14 x 8 och [illegible]behandling, endast endokrin behandling till dem med ER-positiv tumör, i[illegible]var god se beskrivningen i kapitlet om preoperativ tilläggsbehandling, se kapitel [illegible] visade [790] den metaanalysen att det inte fanns någon skillnad avseende [illegible]l överlevnad i hela kohorten, men det fanns en signifikant skill[illegible]bin hos patienter med ER-negativ bröstcancer med HR 0,72 i relation ti[illegible]ner med ER-positiv bröstcancer (p-värde för interaktion 0,02). Dessuton[illegible]bättrad sjukdomsfri överlevnad om kapecitabin gavs som tillägg till[illegible]) jämfört med om kapecitabin ersatt en standardcytostatika (HR 1,62).

15.3.6 Platina-baserade regimer

[illegible]ng

[illegible]ndling med karboplatin-paklitaxel har visat sig i en randomiserad studie med asiatisk population att förlänga 5-års sjukdomsfri överlevnad med en absolut vinst på 6,2 % men inte total överlevnad (++)

Platina-baserad cytostatikabehandling var visat sig vara effektiv som neoadjuvant behandling vid trippelnegativ bröstcancer. Potentiella nyttan av platina-baserad cytostatikabehandling som adjuvant terapi vid trippelnegativ bröstcancer är mindre bra studerat.

Det finns för närvarande en randomiserad studie som undersökte om adjuvant terapi med karboplatin – paklitaxel x 6 var mer effektiv än standard regim med FEC x 3 i följd av docetaxel

x 3 hos patienter med trippelnegativ bröstcancer [791]. I studien inkluderades 647 patienter och man såg en förbättring avseende sjukdomsfri överlevnad med platina-baserad terapi (5-års sjujkdomsfri överlevnad 86,5 % vs. 80,3 %, HR: 0,65; 95 %KI: 0,44-0,96) utan någon statistisk signifikant skillnad på total överlevnad (HR: 0,71; 95 % KI 0,42-1,22). Studien inkluderade dock endast asiatisk population vilket kan påverka generaliserbarhet av studieresultat.

15.3.7 Genexpressionsanalys inför cytostatikabehandlingsval

Sammanfattning

- Genexpressionsanalys bör utföras hos postmenopausala kvinnor med [illegible]v, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring t[illegible] riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling (++++).
- Genexpressionsanalys kan övervägas hos postmenopausala kvin[illegible] HER2-negativ bröstcancer med 1-3 positiva lymfkörtlar s[illegible] risk (grad 2 och intermediärt Ki67) inför val av cytostatikabeh[illegible]
- Vid användning av Oncotype Dx som genexpressions[illegible]enopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ br[illegible]nenderar man inte cytostatikabehandling vid recurrence score (RS[illegible]
- Vid användning av Oncotype Dx hos po[illegible]ned ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med 1-3 positiva ly[illegible] som intermediär risk (grad 2 och intermediärt Ki67), rekom[illegible]ehandling vid RS < 26 (++).
- Vid användning av PAM50 som[illegible]för att stödja beslut om cytostatikabehandling kan man [illegible]sk of recurrence (ROR) score (+++) eller på subtypning t[illegible]. Vid användning av ROR talar en score på > 60 för cytostatika[illegible]n vid score mellan 41 och 60 behöver man ta hänsyn till andra etable[illegible]a faktorer inför behandlingsval (++).

Olika kommers[illegible]er har utvecklats under senaste åren inom bröstcancer i ett försök att ku[illegible]r inom olika molekylärbaserade prognostiska profiler som eventuellt [illegible]else i prediktivt syfte till cytostatikabehandling. ASCO har publicerat rekom[illegible] befintliga kommersiella genexpressionsanalyser och deras potentiell[illegible]CE har också publicerat rekommendationer där man har dessuton[illegible]onomiska aspekter [793]. Här kommer man att diskutera de ge[illegible]a med bäst evidens i nuläget i relation till den kliniska nyttan och som fi[illegible]produkter i Europa.

O[illegible]gen recurrence score (RS) baseras på expressionsanalys av 21 gener som leder til[illegible] – 100. Den är den mest validerade metoden avseende den prognostiska be[illegible] metodens prediktiva värde är inte lika väl-validerat [794]. Det finns visst stöd från randomiserade data om ett potentiellt värde av RS att identifiera patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer som inte får nytta av adjuvant cytostatikabehandling. I TAILORx randomiserad studie ingick 10 273 patienter med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer, och de som hade RS 11–25 (6 711 patienter) blev randomiserade till antingen standard postoperativ tilläggsbehandling med cytostatika och sedan endokrin behandling, eller enbart endokrinbehandling [795]. Man såg ingen skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad mellan grupperna. Däremot såg man i en sekundär analys av studien att det finns en signifikant interaktion avseende risk för fjärrmetastasering med ålder och RS, där man noterade en

REMISSVERSION

signifikant lägre risk för fjärrmetastaser hos kvinnor < 50 år med RS 16–25 när man gav cytostatika [796]. I PlanB-studien inkluderade man N+ eller högrisk N0 HER2-negativ bröstcancer för att undersöka om docetaxel + cyklofosfamid var minst lika effektiv som taxan- och antracyklinbaserad cytostatikabehandling. Vid ER-positiv sjukdom gjorde man RS och vid RS ≤ 11 avstod man från cytostatikabehandling. Sjukdomsfri överlevnad för den gruppen var hög trots att det fanns patienter med N+ i den [797]. Nyligen presenterade man data från randomiserade studien RxPONDER som inkluderade 5015 patienter med N+, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer och RS < 26 som blev randomiserade till antingen cytostatika och sedan endokrin behandling eller enbart endokrinbehandling [798]. Efter medianuppföljning på 5 år kunde man inte se någon statistiskt signifikant skillnad i iDFS hos postme or som fick cytostatikabehandling eller inte (5-år iDFS 91.9 % vs. 91.6 %) med statistiskt signifikant skillnad i iDFS med tillägg av cytostatikabehandling ho a kvinnor (5-års iDFS 94.2 % vs. 89.0 %). Det finns, således, visst stöd f a om det prediktiva värdet av Oncotype Dx hos patienter med ER-posit bröstcancer med 1-3 positiva lymfkörtlar fast det finns en större randomiserade data för lymfkörtelnegativ bröstcancer med tank jningstid av RxPONDER jämfört med TAILORx.

Hälsoekonomiska utvärderingen av Oncotype Dx i svenska visat att analysen är kostnadseffektiv i jämförelse med enbart klinisk-pat for val av cytostatikabehandling hos patienter som bedö ionsanalys enligt gällande vårdprogram Hälsoekonomisk bedömning av stcancer .

Mammaprint (Amsterdam 70-gen sign lyserar mRNA expression av 70 gener för att kategorisera ER-posit cancer till låg- eller hög-riskgrupp. Den metoden har en prognostisk roll nindre utsträckning än Oncotype Dx [794]. I en randomiserad studi rsökte man undersöka Mammaprints prediktiva roll genom att randomis d diskrepans mellan kliniska bedömningen och Mammaprint resultat (hög kli omisk risk och låg klinisk risk/hög genomisk risk) till cytostatikabehandling kunde se att för hög klinisk risk/låg genomisk riskgrupp var p n en viss tilläggseffekt av cytostatikabehandling kunde ändå ses. Liknan id klinisk risk/hög genomisk riskgrupp. I en explorativ analys av MINI an se att tilläggseffekt av cytostatikabehandling i gruppen med hög klinisk sk risk var mer påtaglig hos kvinnor yngre än 50 år medan lymfkört rka resultat [799]. Sammanfattningsvis kunde man inte se i MINDA nt har något prediktivt värde vid val av cytostatikabehandling ge as ett visst prediktivt värde för kvinnor > 50 år med hög klinisk risk dä enligt Mammaprint kan identifiera en subgrupp med liten tilläggseffekt m

P f recurrence score (ROR) använder 50 gener för att göra en molekylär kategorisering av bröstcancer till luminal A eller B, och en algoritm med molekylär subtypning samt tumörstorlek leder till en ROR score. I en poolad analys av 2 postoperativa studier (ABCSG-8 och ATAC) kunde ROR score identifiera subgrupper med N0 eller N+ ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med låg risk för återfall där cytostatikabehandling kanske inte har någon större nytta [800]. Liknande resultat kunde man se i en populationsbaserad studie från Danmark som inkluderade 1 163 patienter med N0 och 779 patienter med N1 ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer [801]. PAM50 verkar således ha en prognostisk roll fast utan validering i prospektiva studier så länge medan metodens förmåga att kategorisera tumörer till luminal A eller luminal B gör den lockande för användning i klinisk praxis. Pågående OPTIMA

studie testar PAM50s prediktiva roll hos ER-positiva, HER-negativa bröstcancerpatienter med eller utan lymfkörtelmetastaser.

Hälsoekonomiska utvärderingen av PAM50 i svenska förhållander har visat att analysen är kostnadseffektiv i jämförelse med enbart klinisk-patologisk bedömning för val av cytostatikabehandling hos patienter som bedöms ha nytta av genexpressionsanalys enligt gällande vårdprogram Hälsoekonomisk bedömning av Prosigna vid bröstcancer

EndoPredict är en metod där man analyserar mRNA expression av 8 cancergener, 3 referensgener och 1 kontrollgen vilket leder till en score från 0 till 15 och en gruppindelning till låg- och hög-riskgrupp. I retrospektiva analyser av prospektiva studier kund[illegible]oden har prognostisk roll med möjlighet till att identifiera patienter med ER-posit[illegible] bröstcancer med väldigt låg risk för recidiv inklusive risk för sena recidiv [74[illegible] prospektiv validering av metoden är publicerad än.

I en explorativ analys av ATAC studie jämförde man det prognostiska[illegible] genexpressionsmetoder hos 774 postmenopausala kvinnor med [illegible]-negativ bröstcancer [751]. Man kunde se att alla metoder har prognostis[illegible].50 och EndoPredict har ett starkare prognostiskt värde i jämförelse [illegible]essant resultat i denna studie var att prognostiska värdet av genexpressionsa[illegible]re för N0 än för N+ sjukdom.

Sammanfattningsvis verkar alla kommersiella [illegible]na en prognostisk betydelse för patienter med ER-positiv, HER2-negativ [illegible]e Dx och Mammaprint är prognostiska betydelsen validerad i pr[illegible]ring av prognostiska rollen av PAM50 och EndoPredict baseras p[illegible]r av prospektiva studier. Metodernas prediktiva värde är dock mer tveksam[illegible]r N0 sjukdom och för Oncotype Dx. Den enda metoden som ger n[illegible]tegorisera tumörer till luminal A eller B utifrån genexpressionsanalys är PA[illegible]på sikt har betydelse på behandlingsval i klinisk praxis.

15.3.8 Ledtider för cytostatikabehandling

Rekommen[illegible]

- Va[illegible]rdröjning av cytostatikabehandlingsstart ger en relativ ris[illegible]ll och 8 % för dödlighet (B). Den negativa effekten är större vi[illegible]terfallsrisk (C).

In[illegible]sjukvård är den vanligaste definitionen på ledtid för cytostatikabehandling tiden fr[illegible]start av cytostatikabehandlingen. En metaanalys omfattande 8 studier av hög kvalitet [803] visade att varje 4-veckorsperiod gav en relativ riskökning på 5 % för återfall och 8 % för total dödlighet [804]. Den största retrospektiva studien som undersökte start av cytostatikabehandling i relation till prognosen publicerades efter metaanalysen och inkluderade 24 843 patienter som delades in i 4 grupper efter tiden till start av cytostatikabehandlingen: ≤ 30 dagar, 31–60 dagar, 61–90 dagar samt ≥ 91 dagar [805]. Man kunde inte bekräfta resultatet av metaanalysen i hela kohorten men man såg en tydligt försämrad bröstcancerspecifik och total överlevnad vid start av behandling > 90 dagar från kirurgi och en trend till försämrad överlevnad från > 60 dagar vid HER2-positiv bröstcancer och > 30 dagar vid trippelnegativ bröstcancer.

Inom den satsning på kortare väntetider som lanserats av regeringen i samverkan med regionerna i form av Standardiserade vårdförlopp, har en expertgrupp fastlagt att väntetiden från operation av bröstcancer till start av postoperativ tilläggsbehandling med cytostatika ska vara högst 24 kalenderdagar.

15.4 Postoperativ målinriktad läkemedelsbehandling

15.4.1 Postoperativ målinriktad läkemedelsbehandling för HER2-positiv primär bröstcancer

Sammanfattning

- Tillägg av trastuzumab till standard-cytostatikabehandling med a[illegible]er en absolut minskning av 10-års recidivrisk på 9 % och morta[illegible]
- Ett års behandling med trastuzumab ger en relativ minskn[illegible]erfall med 19 % och risken för total dödlighet med 22 % jämfört[illegible]ng (9 veckor eller 6 månader) (++++).
- Paklitaxel veckovis x 12 tillsammans med trast[illegible]ter med < 3 cm HER2-positiv bröstcancer leder till en väldigt [illegible]fall på cirka 2 % (+++).
- Docetaxel + karboplatin i kombination[illegible]t alternativ för patienter med förhöjd risk för hjärtsjukdom, men den[illegible]meriskt flera bröstcanceråterfall jämfört med [illegible]mkombination (+++).
- Tillägg av postoperativ pertuzur[illegible]ndardbehandlingar ger en statistiskt signifikant men modest förb[illegible]a sjukdomsfria överlevnaden med 2,8 % i hela populationen oc[illegible]an ser ingen skillnad i totalöverlevanden (+++).
- Tillägg av postoper[illegible]fter avslutad postoperativ trastuzumab ger en förbättrad 5 års in[illegible]överlevnad på 3,5 % i jämförelse med placebo (90,2 % vs 87,7 %[illegible]

Reko[illegible]R2-positiv primär bröstcancer

- Pa[illegible] ER2-positivitet (se kapitel 9) bör erbjudas 1 års postoperativ [illegible]med trastuzumab (A).
- [illegible] med i övrigt mycket gynnsam prognos, såsom ≤ 5 mm ER-positiv och [illegible]–[illegible] det efter avvägning mot risken för biverkningar och samsjuklighet rimligt att [illegible]astuzumab (B).
- Om man ska erbjuda tilläggsbehandling med trastuzumab ska patienten i princip få tilläggsbehandling med cytostatika. Trastuzumab ges i första hand samtidigt med taxan.
- Vid lågriskpatienter (T1N0 med gynnsam prognos) eller äldre patienter bör man överväga behandling med paklitaxel 80 mg/m^2 x 12 tillsammans med trastuzumab var 3:e vecka x 17.
- Om patienten bedöms ha förhöjd risk för hjärtsjukdom kan docetaxel 75 + karboplatin (6AUC) x 6 kombineras med trastuzumab (B).

REMISSVERSION

- Enbart trastuzumab tillsammans med endokrin behandling är inte indicerat eftersom det inte finns någon dokumentation av tilläggsbehandling med trastuzumab utan tillhörande cytostatikabehandling (A).
- Patienten med hög risk för återfall (N4 ±) som inte har fått preoperativ behandling (se kapitel 12) kan man på individuell basis diskutera om tillägg av pertuzumab enligt Aphinity-studien (B).
- Hos patienter med högrisk (T2-3 eller N+) HR-positiv, HER2-positiv bröstcancer som inte har fått preoperativ eller postoperativ tilläggsbehandling med dubbel HER2- blockad eller postneoadjuvant behandling med T-DM1 kan man överväga förlängd [illegible] med Neratinib i 1 år. Patienterna ska starta behandlingen inom 1 år e[illegible] behandling med trastuzumab (B)
- Regelbundna kliniska kontroller kombinerat med EKG och undersök[illegible] hjärtfunktionen (LVEF) med hjärtekokardiografi eller MUGA sl[illegible] med trastuzumab och var 3:e månad under pågående behandling[illegible]

15.4.1.1 Bakgrund

HER2/neu- (c-erbB-2) är en onkogen som överuttry[illegible] cancer i frekvensen 10–30 % beroende på vilken bröstcancerpopulati[illegible] vilken metodgenen analyserats. De tumörer som överuttrycker H[illegible] nos än HER2-negativa [806].

I en numera legendarisk utveckling av[illegible] cancerläkemedel fick man fram den humaniserade monoklonala antikropp[illegible] n var riktad mot HER2-proteinet och visade mycket lovande aktivite[illegible] r [807]. Redan 2001 kunde man publicera resultat från en randomiserad stud[illegible] T tillsammans med cytostatikabehandling gav förlängd överlevnad jämfört m[illegible] tan T hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer [808].

De första studie[illegible] postoperativa cytostatika vid primärt operabel bröstcancer pub[illegible] ata från 8 randomiserade studier avseende T i den postoperativa si[illegible] nfattats i en systematisk översikt som nyligen publicerats [809]. M[illegible] t 12 000 patienter varav 9 945 ingick i huvudanalysen avseende total öve[illegible] töver sedvanlig cytostatikabehandling gav en riskminskning motsvara[illegible] –[illegible]. Motsvarande resultat för sjukdomsfri överlevnad var HR 0,6 (0.[illegible] exempel för en HER2-positiv medelriskgrupp motsvarar ris[illegible] l respektive sjukdomsfri överlevnad en förbättring på 9 % respektive 11[illegible] vid 5 års medianuppföljning.

Vi[illegible] uppföljning av HERA-studien så finner man att den relativa riskreduktionen av 1 års trastuzumab är likvärdig för patienter med ER-negativ och ER-positiv sjukdom. Trots crossover efter den första analysen har man kliniskt och statistiskt signifikanta behandlingseffekter för tilläggsbehandling med trastuzumab, HR för sjukdomsfri respektive total överlevnad var 0,76 respektive 0,74 [810]. Vid 12 års uppföljning var den absoluta överlevnadsvinsten 6 %, 79 % vs 73 %. Inget tilläggsvärde sågs för 2 års postoperativ trastuzumabbehandling [810].

EBCTCG har nyligen publicerat en individuell-patient meta-analys av 7 randomiserade studier med trastuzumab vid tidig bröstcancer och man såg att trastuzumabtillägget ledde till en absolut

REMISSVERSION

minskning av 10års recidivrisk med 9 %, en minskning på 6,5 % avseende bröstcancermortalitet ooch 6,4 % avseende total mortalitet [811].

I de randomiserade studierna har inga kvinnor med lymfkörtelnegativa tumörer ≤ 10 mm inkluderats. Några retrospektiva studier ger ett visst stöd för användande av trastuzumab i kombination med cytostatika hos patienter med små lymfkörtelnegativa tumörer [812-815].

I APT-studien som var en fas 2-studie utan kontrollarm undersökte man om det var möjligt att deeskalera onkologisk behandling hos patienter med lågrisk HER2-positiv bröstcancer (tumörstorlek < 3 cm) genom att ge paklitaxel veckovis x 12 och trastuzumab i 1 år. 3 års invasiv bröstcancerfri överlevnad var 98,7 %, vilket innebär en utmärkt tidig prognos för patienterna trots deeskalerad behandling [816]. I ATEMPT-studie undersökte man om adjuvant behandling med 1-års T-DM1 var effektiv hos patienter med lågrisk HER2-positiv bröstcancer och mindre risk för kliniskt relevanta biverkningar än veckovis paklitaxel – trastuzumab. I studien som omfattade 497 patienter kunde man inte bekräfta att adjuvant T-DM1 var mindre toxisk än veckovis paklitaxel – trastuzumab men 3-års invasiv sjukdomsfri överlevnad för T-DM1 var mycket utmärkt (97,8 %; 95 % KI: 96.3 - 99.3) [817].

15.4.1.2 Hjärtbiverkningar

En analys av 7 studier med sammanlagt 7 939 patienter visade att T ökar risken för klinisk hjärtsvikt med RR 5,1 (3–8,7), vilket innebär en fördubbling–tredubbling jämfört med cytostatika enbart. På grund av detta rekommenderas kontroll av hjärtats vänsterkammarfunktion (LVEF) inför och under behandling med trastuzumab.

HERA-studien: Hjärtpåverkan (minskning av LVEF) förekom åtminstone i 2-årsarmen, 7,3 % jämfört med 4,4 % i 1-årsarmen och 0,9 % i kontrollarmen. Det fanns inga tecken till sent uppträdande hjärttoxicitet [810].

I FinHer-studien som innehöll 1 010 patienter fanns det inga uppgifter om någon allvarlig hjärtsvikt, men 3,5 % utvecklade systolisk dysfunktion [818].

I PHARE-studien [819] var det signifikant fler patienter i 1-årsarmen drabbades av hjärtsvikt/LVEF-sänkning jämfört med 1,9 % i 6-månadersgruppen.

15.4.1.3 Behandlingens längd

Med dagens kunskap är det uppenbart att standardbehandlingstiden är 1 års tilläggsbehandling.

HERA-studien som 14 svenska centrum deltog i är en trearmad studie där HER2-positiv bröstcancer randomiserades till cytostatika följt av T i 1 år, cytostatika följt av T i 2 år samt en kontrollarm med enbart cytostatika. Jämförelsen mellan cytostatika enbart och cytostatika → T rapporterades flera år sedan och visade att den sjukdomsfria överlevnaden förbättrades med tillägg av T [820]. Den första publikationen från HERA-studien där man rapporterade att den sjukdomsfria överlevnaden inte skiljde sig för 1 års postoperativ trastuzumab jämfört med 2 års trastuzumab hade 8 års medianuppföljning [821].

I HERA-studiens 11-årsuppföljning sågs inget tilläggsvärde av 2 års postoperativ trastuzumabbehandling [810].

Ytterligare en studie (PHARE) som undersöker olika durationer av T har publicerats [819]. Studien inkluderade 3 384 patienter med HER2-positiv bröstcancer som randomiserades mellan postoperativa cytostatika och tillägg av T i 6 eller 12 månader. HR för sjukdomsfri överlevnad var

REMISSVERSION

1,28 (med 95 % KI 1,05–1,56); enligt studiens predefinierade design var resultatet formellt inte statistiskt signifikant eftersom den övre gränsen för non-inferiority (0,85–1,15) överskreds. Signifikant fler patienter i 1-årsarmen drabbades av hjärtsvikt/LVEF-minskning, 5,7 % jämfört med 1,9 % i 6-månadersgruppen.

En italiensk studie, Short-HER, jämförde man9 veckor av postoperativ T versus 1 år [822]. Vid 5 års medianuppföljning av de 1 253 patienterna var den sjukdomsfria överlevnaden 87,5 % för standardarmen vs 85,4 % för den korta behandlingsarmen (HR 1,13, inte formellt statistiskt signifikant).

Konceptet med bara 9 veckors T som ges tillsammans med docetaxel x 3 fö utgjorde experimentarmen i en finsk studie (SOLD) där den andra hälften a randomiserades till samma inledande behandling, men som efter FEC x 3 fo bart till 1 års total behandling. SOLD-studien rekryterade 2 176 patienter fr er, med stort bidrag från Sverige, främst Uppsala-Örebroregionen, mellan 16 december 2014 [823]. Patienterna i studien hade en tydlig låg axillmetastasering vid inklusionen. Medianuppföljningen i studie samlades till 31 december 2016. Studiedesignen reviderades med ett tillägg non-inferiority-design introducerades. Den så kallade non-inferio attes till 1,385. Resultatet i studien blev en HR-kvot på 1,39 (90 % K perimentella armen. Det fanns en trend att 9 veckors trastuzumabbehand eende sjukdomsfri överlevnad (HR 1,36 (90 % KI 0,98–1,89). I e ppsanalys framkom att docetaxel givet i dosen 100 mg/m^2 jämfört m a var ”bättre” (HR 0,67 (90 % KI 0,41–1,10). Fynden avseend ekräftar den tidigare publicerade randomiserade metastasst g/m^2 av docetaxel givet var 3:e vecka jämfördes. Man påvisade ett sta and mellan docetaxeldos och remission och tid till progression [plussidan i SOLD-studien är att antalet kardiella händelser är signifikant h ,upp en av T versus 9-veckorsgruppen, 42 versus 22 händelser (p = 0,012). San r hjärtsvikt, 6 versus 21 händelser (p = 0,046) [823].

I PERSEPHONE studi 39 patienter som blev randomiserade till 6 versus 12 månader behan h kunde man bevisa non-inferiority av 6 månaders behandling mec Överlevnad på 89,4 % för 6-månader versus 89,8 % för 12-månader (HR: 1 24) [824]

I en met 31 patienter) som undersökte 1-årsbehandling med trastuzumab vs kortar ler 6 månader) noterade man en signifikant förbättrad sjukdom och total överlevnad med 1-årsbehandling [825]. Som förväntat var ris ägre vid kortare behandling (RR 0,4).

15.4.1.4 Samtidig eller sekventiell behandling

D som innehåller en direkt jämförelse mellan T givet samtidigt med cytostatika och T givet i sekvens efter cytostatika är den amerikanska N9831-studien [826]. Resultaten för samtidig start av trastuzumab och taxan jämfört med sekventiell behandling, visade en fördel för den förstnämnda med HR på 0,77 och en absolut förbättring av den sjukdomsfria överlevnaden med 3,3 %. Beroende på multipla analystillfällen var inte p-värdet formellt signifikant. För total överlevnad sågs en icke-signifikant förbättring med trastuzumab tillsammans med taxan jämfört med sekventiell behandling, HR 0,79 (0,5–1,08). Rekommendationen att ge trastuzumab tillsammans med preoperativ epirubicinbaserad behandling vid lokalt avancerad bröstcancer kan

inte utvidgas till den postoperativa behandlingen, eftersom risknivån vid LABC i regel är väsentligt högre vilket bör anses rättfärdiga en potentiellt ökad risk för hjärtpåverkan.

15.4.1.5 Trastuzumab tillsammans med platinumbaserade cytostatika

BCIRG 006-studien [827] är av särskilt intresse eftersom det är den enda studien som innehåller en antracyklinfri cytostatikaregim given tillsammans med T: docetaxel + karboplatin x 6 givet samtidigt med T och därefter T enbart i ytterligare 34 veckor. Den platinumbaserade armen jämfördes med kontrollarmen AC x 4 följt av docetaxel x 4 och slutligen en 3:e arm med AC x 4 → docetaxel x 4 med T i 1 år som startades samtidigt med docetaxel. Det fa[illegible]d i effekt mellan de 2 T-armarna men incidensen av klinisk hjärtsvikt var 2 % för AC→D + T, 0,7 % för AC → D och 0,4 % för DC + T [827].

15.4.1.6 Trastuzumab med eller utan lapatinib

Lapatinib (L) är en liten molekyl som har visad effekt mot meta[illegible] bröstcancer i kombination med kapecitabin. I en studie med HE[illegible] opererad bröstcancer randomiserades patienterna till 4 olika alternativ[illegible], cytostatika + L i 1 år samt 2 armar cytostatika + T och L i 1 år. ALTTO-s[illegible]1 randomiserade patienter fick modifieras efter den första interimsana[illegible]atinibarmen erbjöds att få 1 år med postoperativ trastuzumab [282]. Däru[illegible]de toxicitet av L. Trots dessa åtgärder visade det sig att den relativa ri[illegible]tatistiskt signifikant ökad med 36 % i armen med enbart L. Kombinatic[illegible]eriskt något färre dödsfall (”gränsvärdessignifikans”, p = 0,048, [illegible]k signifikans 0,025) jämfört med enbart T [828].

15.4.1.7 Trastuzumab med eller utan pertuzumab

Pertuzumab är en anti-HER [illegible]ropp som förhindrar dimeriseringen av HER2-receptorn med de andra m[illegible]-familjen, alltså en komplementär funktion till trastuzumab.

4 805 patienter [illegible]andardbehandling med postoperativ cytostatikabeha[illegible]b med eller utan pertuzumab; 63 % hade lymfkörtelpositiv sjukdom och 3[illegible]kdom [281]. Alla patienter hade centralt verifierad HER2-amplifier[illegible]a placebokontrollerade studie sågs en statistiskt signifikant förbättrin[illegible] överlevnad hos de individer som fick kombinationen av cy[illegible]rastuzumab och pertuzumab, 210 händelser versus 171 (HR 0,81, 95 % K[illegible]–[illegible]efter en medianuppföljning på endast 45,4 månader. Vid denna första an[illegible]r dött; 80 i pertuzumabgruppen och 89 av de som enbart fick tr[illegible]0,89, 95 % KI 0,66–1,21, p = 0,47). Den absoluta nyttan av tillägget till pe[illegible]inker sig till någon enstaka procent mellan 0,9 % och 2,8 % med större vinst vid N4 ± sjukdom. Nyligen presenterade man 2:a interimsanalys av Aphinity studie med median uppföljningstid på 74,1 månader [829]. I den analysen kunde man se att den absoluta vinsten i invasiv sjukdomsfri överlevnad med tillägg av pertuzumab var 4,5 % (87,9 % vs. 83,4 %, HR, 0,72; 95 % KI 0,59-0,87) för N+ patienter medan man kunde inte se någon nytta alls för N- patienter (HR, 1,02; 95 % KI 0,69-1,53). Vinsten med pertuzumab vid N+ sjukdom var signifikant oavsett ER-status. Man kunde dock inte se någon signifikant skillnad avseende överlevnad vid denna analys (HR, 0,85; 95 % KI 0,67-1,07).

REMISSVERSION

Långtidsuppföljningen efter 11 år av HERA-studien visade vid denna uppföljning en likvärdig återfallsfrekvens hos patienter med ER-positiv respektive ER-negativ sjukdom [810]. I ljuset av denna observation skulle man därför kunna förvänta sig ytterligare händelser i Aphinity-studien – framför allt hos patienter i den ER-positiva armen.

Den rimliga tolkningen av Aphinity-data är att man inte generellt bör rekommendera postoperativ pertuzumab som tillägg till postoperativ trastuzumab, men för individer med högriskkriterier (förslagsvis patienter med 4 eller fler positiva axillymfkörtlar) bör man på enskild patientbasis diskutera möjligheterna att erbjuda postoperativ pertuzumab ad modum Aphinity-studien. Postoperativ tilläggsbehandling med pertuzumab är godkänd från E[illegible] postoperativ behandling hos patienter med hög risk för återfall och rekomm[illegible], engelska motsvarighet til TLV, till patienter med lymfkörtelpositiv bröstcanc[illegible] rekommenderar NT-rådet rekommenderar inte pertuzumab som postoperat[illegible]ling med tanke på kostnader i relation till nytta. I en analys av registerdata f[illegible] Örebroregionen kunde man se att 5-årsöverlevnaden hos patienter me[illegible] bröstcancer som fick standardbehandling med cytostatika och tr[illegible]3 % i jämförelse med 91,8 % för patienter med N1-sjukdom respek[illegible]nter med N0-sjukdom. Det behövs således nya behandlingsstrategier för p[illegible]ER2-positiv N4+ bröstcancer för att förbättra prognosen, och pertuzumab sk[illegible] vara en tänkbar behandlingsmöjlighet. Senaste uppdatering av Aphin[illegible]ydlig vinst med pertuzumab tillägg avseende invasiv sjukdomsfr[illegible]telpositiv sjukdom vilket stödjer vårdprogrammets rekommendation o[illegible] där adjuvant pertuzumab bör övervägas. Man bör dock i detta [illegible]patienter med HER2-positiv sjukdom, framför allt de med aggressi[illegible]l bör erbjudas preoperativ behandling i enlighet med beskrivning[illegible]pitlet (kapitel 12).

Den potentiella effekten av pertuz[illegible]att se om det går att minska längden av anti-HER2-behandling testar man i en[illegible]studie som är en fortsättning av SOLD-studien [823]. Studien är finsk men fl[illegible]ige deltar och man randomiserar patienter till antingen dubbel HER2-l[illegible]+ trastuzumab) tillsammans med docetaxel x 3 och sedan EC x 3 (e[illegible]er trastuzumab tillsammans med docetaxel x 3 och sedan EC x 3 o[illegible]sammanlagt 1 år (standardarm).

15.4.1.8 Neratinib efter postoperativ tilläggsbehandling med trastuzumab

Neratinib[illegible]l pan-HER-tyrosinkinashämmare [831].

Läkemed[illegible]3 randomiserad studie som utvidgad postoperativ behandling hc[illegible]2-positiv bröstcancer efter behandling med trastuzumab [832]. I studien ra[illegible]tienter med initialt stadium 1–3 bröstcancer (efter februari 2010 enbart st[illegible]–[illegible] var färdiga med postoperativ trastuzumab upp till 1 år till antingen neratinib 24[illegible]2 månader eller placebo. Efter 5,2 års medianuppföljningstid kunde man se en signifikant förbättrad invasiv sjukdomsfri överlevnad i neratinibarmen med 3,5 % (90,2 % vs 87,7 %, HR 0,73, 95 % KI 0,57–0,92). Det finns inga data om den totala överlevnaden än. I en subgruppsanalys baserad på hormonreceptorstatus kunde man se att neratinib ledde till en HR på 0,60 avseende sjukdomsfri överlevnad vid hormonreceptorpositiv sjukdom, medan HR var 0,95 vid hormonreceptornegativ sjukdom. Neratinibbehandling var kopplad till en betydligt ökad risk diarréer av grad 3-karaktär (40 % vs 2 %) vilket ledde till dosminskningar hos 372 patienter (26 %). I den studien var profylaktisk behandling med loperamid inte obligatorisk, vilket har visats minska både risken och allvarlighetsgraden av diarréer [833].

Neratinib är godkänt av EMA med indikation att övervägas som utvidgad postoperativ behandling hos patienter med HER2-positiv och hormonreceptorpositiv bröstcancer inom 1 år efter att de är färdiga med postoperativ trastuzumabbehandling. Läkemedel ingår i högkostnadsskydd för behandling av vuxna patienter med så kallad hormonreceptorpositiv human epidermal receptor positiv, HER2-positiv, tidig bröstcancer och som har avslutat tilläggsbehandling efter operation med trastuzumab så kallad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan.

15.4.2 Postoperativ målinriktad läkemedelsbehandling med CDK 4/6-hämmare

Sammanfattning

- Hos patienter med HR-positiv, HER2-negativ, stadium II/III b[illegible] adjuvant palbociclib i två år som tillägg till endokrinbehan[illegible] sjukdomsfri överlevnad (+++)
- Hos patienter med HR-positiv, HER2-negativ bröstca[illegible]rande viabel sjukdom efter neoadjuvant behandling, förbättrar post[illegible]bociclib i ett år som tillägg till endokrinbehandling inte invasiv sjuk[illegible] (++)
- Hos patienter med högrisk (definierad s[illegible]ar eller 1-3 lymfkörtlar plus en av följande: Ki-67 20 % eller gr[illegible]sitiv, HER2-negativ bröstcancer, leder adjuvant aber[illegible]ng av 2-års invasiv sjukdomsfri överlevnad med 3,5[illegible] (+++)

CDK 4/6-hämmare har en etabler[illegible]dling av patienter med metastaserad HR-positiv, HER2-negativ bröstc[illegible]18). Konceptet med tillägg av CDK 4/6-hämmare till endokrinbehandling har o[illegible]vant situation med delvis motstridiga och något svårtolkade resultat.

I PALLAS stud[illegible]60 patienter med HR-positiv, HER2-positiv, stadium II/III bröstcanc[illegible]å år eller placebo tillsammans med endokrinbehandling. Studien stoppac[illegible]nsanalys (medianuppföljning 23,7 %) eftersom man inte skulle ku[illegible]ring av prognos med palbociclib (3-års iDFS 88,2 % för palbocicl[illegible]). Det var 42 % av patienter som inte kunde fullfölja 2-års behandli[illegible]iverkningar [834]

Pa[illegible]tats som postneoadjuvant behandling i PENELOPE-B studie med ne[illegible]PALLAS. I PENELOPE-B studie randomiserades 1250 patienter som in[illegible]: neoadjuvant behandling till palbociclib i ett år eller placebo som tillägg till en[illegible]ng. För att inkluderas i studien krävde man också att patienter hade en högrisk sjukdom med antingen en clinical pathological staging-estrogen receptor grading score ≥ 3 eller 2 och ypN+. Efter medianuppföljning på 42,8 månader kunde man inte se någon statistiskt signifikant skillnad på invasiv sjukdomsfri överlevnad (HR: 0,93; 95 % KI: 0,74 – 1,17) och inte heller på total överlevnad (HR: 0,87; 95 % KI: 0,61-1,23) [834].

Till skillnad med PALLAS och PENELOPE-B studier som var negativa, är preliminära resultat av monarchE studie positiva. I monarchE studie randomiserades patienter med HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer till 2-års adjuvant behandling med Abemaciclib eller placebo som tillägg till endokrinbwhandling. Studiekohorten bestog av patienter med högrisk för recidiv

REMISSVERSION

definierad som > 3 positiva lymfkörtlar eller 1-3 lymfkörtlar plus en av följande: Ki-67 20 % enligt central granskning eller grad 3 eller T3/4. Totalt 5637 patienter inkluderades i studien och i interimsanalys kunde man se att abemaciclib-tillägget ledde till en förbättrad 2-års invasiv sjukdomsfri överlevnad (92,2 % vs. 88,7 %; HR: 0,75; 95 % KI: 0,60-0,93). Det är värt att påpeka att medianuppföljning i denna analys var 15,5 månader vilket innebär att de flesta patienterna (72,8 %) hade en pågående behandling när analysen gjordes [835].

Det finns olika potentiella faktorer som kan förklara dessa motstridiga resultat beträffande CDK4/6-hämmares roll i adjuvant situation som skillnader i farmakologiska egenskaper bland olika CDK 4/6-hämmare, skillnader i studiekohorter och inklusionskriterier[illegible] biverkningsprofil och antal patienter som avbryter behandling på grund av t[illegible]t har både PALLAS och monarchE studier en kort medianuppföljningstid som p[illegible] implementering av resultat i klinisk praxis. Man bör avvakta resultat från län[illegible]v befintliga studier samt resultat från liknande pågående studier som NA[illegible] se om CDK 4/6-hämmare har överhuvudtaget någon roll som adjuvant l[illegible]itiv, HER2-negativ bröstcancer.

15.4.3 Postoperativ målinriktad läkemedelsbehandling med PARP-hämmare

Sammanfattning

Hos bröstcancerpatienter med stadi[illegible]e BRCA1 eller BRCA2 mutation som fått adjuvant cytosta[illegible]ytostatika utan pCR, leder (postneo)adjuvant olaparib i ett år [illegible]tiskt signifikant förbättrad 3-års invasiv sjukdomsfri överlevnad [illegible]8 % (85,9 % vs. 77,1 %) jämfört med placebo (+++).

PARP-hämmare är en effekti[illegible] patienter med metastaserad bröstcancer som har germline BRCA1 eller B[illegible]pitel 18). I pivotala OlympiA studie som pågick även i Sverige u[illegible]-hämmaren olaparib har någon roll som (postneo)adjuva[illegible]stcancerpatienter med BRCA1/BRCA2 germline mutation. I studien ingick[illegible]ivant kohort inkluderade patienter med icke pCR efter neoadjuv[illegible] kohort med patienter med stadium I/III trippelnegativ bröstcan[illegible]R2-negativ med > 3 positiva lymfkörtlar. Totalt blev 1836 patienter[illegible]ib 150 mg x 2 dagligen i ett år eller placebo. Behandlingen in[illegible] strålbehandling (minst 2 veckor och max 12 veckor efter st[illegible]de ges tillsammans med endokrinbehandling för HR-positiv bröstcancer. P[illegible]apecitabin-behandling enligt CREATE-X studie var inte tillåttet.

O[illegible]ng ledde till en kliniskt och statistiskt signifikant förbättrad invasiv sjukdomsfri överlevnad med en absolut vinst efter 3 år på 8,8 % (85,9 % vs. 77,1 %; HR 0,58; 99,5 % KI: 0,41-0,82) samt en vinst avseende fjärrmetastasfri överlevnad på 7,1 % (87,5 % vs. 80,4 %; HR 0,57; 99,5 % KI: 0,39-0,83). Preliminära analysen avseende totala överlevnaden visade en icke statistiskt signifikant vinst på 3,7 % efter 3 år (92,0 % vs. 88,3 %; HR 0,68; 99 % KI: 0,44-1,05) [252].

Resultat av OlympiA studie är övertygande avseende vinsten med tillägg av olaparib som (postneo)adjuvant behandling hos patienter med BRCA-mutation och kommer att ändra dagens

REMISSVERSION

kliniska praxis. TLV-beslutet om olaparib i (postneo)adjuvant situation väntas innan implementeringen.

15.5 Postoperativ tilläggsbehandling med bisfosfonater och denosumab

Rekommendationer

- Postoperativ bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse postoperati rekommenderas till postmenopausala patienter med primär lymfkörtel sjukdom oavsett ER-status (B). Behandlingslängd rekommenderas till förklarande text) (B).
- Postoperativ bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse posto rekommenderas för närvarande inte till pre- och perimeno patienter som står på GnRH-analog (C).
- Postoperativ tilläggsbehandling med denosumab reko de på motstridiga resultat avseende effekten mot bröstcance undeffekt kan misstänkas när behandlingen upphör (D).

Sammanfattning

- Postoperativ bisfosfonatbehandling sor operativ behandling för den postmenopausala gruppen ger e ing av antalet skelettmetastaser (absolut minsk rbättrar bröstcanceröverlevnaden med absolut förbättring på 3,3 % n med absolut förbättring på 2,3 % (++++).
- Postoperativ bisfosfona tillägg till gängse postoperativ behandling för den premenopausala grupp statistiskt signifikant vare sig risken för skelettåterfall eller (++++).

Bisfosfonater (f fosfonater) har utvecklats under en 45-årsperiod. För bröstcan r att behandla skelettmetastatisk sjukdom men redan under 90-talet gjor llingsstudier. Bisfosfonaterna verkar genom att hämma osteoklas att benresorptionen minskas. I upprepade studier i den m när man med olika preparat påvisat en minskning av skelettrelaterade hä rativa situationen har studiedata dock varit motsägelsefulla. Vissa studier ha handlingseffekt, medan enstaka studier har visat en ogynnsam effekt [8

På basen av data från dessa randomiserade studier beslutade Early Breast Cancer Collaborative Group (EBCTCG) att genomföra en metaanalys baserad på en analys av individdata med predefinierade målsättningar: tid till återfall, tid till första händelse och bröstcancerdödlighet i de randomiserade studierna, där bisfosfonatbehandling studerades som tillägg till gängse postoperativ behandling, mestadels bestående av olika cytostatikaregimer [844].

Totalt identifierades 38 studier med totalt 22 027 randomiserade patienter. Individdata erhölls från 22 studier, motsvarande 18 766 patienter, alltså saknas data från några studier. Målsättningen är att inom ramen för EBCTCG få individdata även från dessa studier.

REMISSVERSION

I hela studiepopulationen såg man en absolut minskning av skelettåterfall efter 10 år med 1,5 % som var statistiskt signifikant (p = 0,004) [844].

I den postmenopausala gruppen, bestående av 11 767 kvinnor, såg man efter 10 års uppföljning en 2,2 % minskning av skelettåterfall (HR 0,72, 95 % av KI 0,60–0,86) (p = 0,0002), men ingen minskning av övriga fjärråterfall [844]. För den premenopausala gruppen sågs däremot ingen signifikant minskning av skelettåterfall.

För alla patienter och för de postmenopausala patienterna, i subgruppsanalyserna av återfall, så sågs liknande effekter av tablettbehandling med klodronat och gruppen av aminobisfosfonater, mestadels intravenöst zoledronat. Detta är intressant eftersom peroralt givna [illegible] allmänhet har dålig resorption. Ingen signifikant heterogenitet sågs för amin[illegible]ock sågs ingen effekt för pamidronat i peroral beredning och man såg inte heller[illegible] myelombehandling [844]. Effekterna av lägre doser (osteoporosregime[illegible] intravenöst zoledronat) jämfört med ”cancerdoser” förfaller likvärdiga. Sammalunda finns ingen säkerställt optimal duration av behandlingen [844]. Biverkningar[illegible]den för patienten obehagliga biverkan käkosteonekros synes vara i fr[illegible]% för klodronat, ibandronat och zoledronat intravenöst var 6:e må[illegible]siva regimer med zoledronat synes ha en frekvens kring 2 % [844].

För bröstcancerdödlighet såg man inget i studiepopu[illegible]t (HR 0,91, 95 % KI 0,83–0,99, p = 0,04) i studiepopulationen bestående[illegible]. Man såg en statistiskt signifikant minskning av bröstcancerdödlighe[illegible]pausala gruppen (n = 11 767) med en 18 % relativ minskning (HR 0,82, 95 [illegible]–[illegible]002) motsvarande en absolut effekt vid 10 år på 3,3 % (95 % KI 0,8–[illegible]et såg man även en statistiskt signifikant effekt (HR 0,86, 95 % KI [illegible]–[illegible]h efter 10 år en absolut effekt med 2,3 % hos den postmenopausala g[illegible]

Det är i dagsläget oklart varför ma[illegible]nader i effekt i den pre- respektive postmenopausala gruppen, m[illegible]på olika regleringar av skelett och matrixfunktioner.

Vårdprogrammets rekon[illegible]från adjuvant bisphosphonatbehandling hos premenopausal[illegible]ter står på adjuvant behandling med GnRH-analoger är baserad på att n[illegible]en statistiskt signifikant överlevnadsvinst i EBCTCG meta-analysen c[illegible]de studier som inkluderade enbart premenopausala kvinnor [742, 845[illegible]sfonater i kategorin B:3 avseende graviditetsklass vilket innebär en poten[illegible]:oduktionsprocessen vilket är ett observantum speciellt för bisfosfor[illegible]: ackumuleras i skelettet och kvarstannar i några år efter ut[illegible]

In[illegible]sfonatbehandling ska man skaffa sig en uppfattning om patientens tand- oc[illegible]s, eftersom bisfosfonater ökar risken för komplikationen käkosteonekros. Vid be[illegible]leras patienten tandläkarkontakt. Risken med den föreslagna regimen, zoledronat intravenöst 4 mg var 6:e månad i 3–5 år, måste dock bedömas som låg enligt ovanstående beskrivning. Man bör kontrollera kreatinin, albumin och kalcium vid varje kur. När bisfosfonater används ska man också i princip ge kalcium och vitamin D3.

Vilken typ av bisfosfonat man väljer verkar inte spela någon roll i behandlingseffekt och inte heller behandlingslängd enligt EBCTCG-metaanalysen [844]. Dock är de flesta studierna gjorda med zoledronat intravenöst 4 mg var 6:e månad i 5 år. I en metaanalys baserad på publicerade studier av zoledronat som postoperativ behandling kunde man se att 73 % av de randomiserade patienterna fick zoledronat i 5 år, medan 27 % fick zoledronat i upp till 3 år [847]. Sammantagen

evidens av dessa 2 metaanalyser talar för att zoledronat intravenöst har starkare evidens, och en behandlingslängd upp till 3 år verkar vara tillräckligt även om evidensen är starkare för 5 års behandling.

En randomiserad studie undersökte i en head-to-head jämförelse om behandlingslängd har betydelse för effekten. Totalt randomiserades 3 754 patienter efter 2 års zoledronat 4 mg var 3:e månad (8 infusioner) till antingen ingen mer behandling eller ytterligare 3 års behandling med 4 mg var 6:e månad upp till 5 år (6 ytterligare infusioner). Man kunde inte se någon skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad med 2 års behandling jämfört med 5 års behandling [848]. Däremot var risken för biverkningar (artralgier, skelettsmärtor, trötthet) lägr[illegible]. Ett observandum är att 2-årsarmen innebar totalt 32 mg zoledronat, vilket mots[illegible] behandling med zoledronat 4 mg var 6:e månad.

Oaktat ovanstående skrivning ska bröstcancerpatienter med påvisad os[illegible]os handläggas enligt gängse rutiner för dessa tillstånd; bisfosfonatbehandl[illegible]a fall.

Denosumab är en humaniserad monoklonal antikropp som bin[illegible]nden, en faktor som kontrollerar osteoklastaktiviteten och som därige[illegible]nresorption. Denosumab har studerats dels vid osteoporos, dels vid meta[illegible] Doseringsstrategierna är olika för respektive indikati[illegible]

I en studie med postmenopausala osteoporos[illegible]es 7 868 kvinnor i åldern 60–90 år mellan denosumab var 6:e månad i 3 år [illegible]tudie fann man en signifikant reduktion av antalet frakturer från 7,2 [illegible]denosumabgruppen [849].

I FREEDOM-studien randomiserade[illegible]vanstående strategi, men här följdes patienterna i totalt 10 år; innefattande[illegible]tudie (n = 5 928, 76 % av patienterna). Alla patienterna i fort[illegible]4–10 fick aktiv behandling med denosumab [850]. Under år 1–3 i den aktu[illegible]en statistiskt signifikant nedgång av kotfrakturer hos de som fick denosumab: [illegible]ncidensen var 2,3 % (årliga incidenssiffror 0,86–1,08 %) jämfört med 7,2[illegible]ror 2,22–3,08 %) i placebogruppen [850]. I fortsättningsfas[illegible]–[illegible]kumulativ frekvens på 7 % kotfrakturer. De som hela tiden fick denos[illegible]denssiffror på 1,47–1,28 % [850]. För de som initialt fick placebo var de [illegible]a för nya frakturer år 4–10 0,90–1,58 %. För höftledsf[illegible]inalpublikationen [850]. Under pågående denosumabbehandling har man [illegible]seende frakturprofylax.

I den ran[illegible]CSG-18 randomiserades 3 420 bröstcancerpatienter med på[illegible]romatashämmarbehandling under åren 2006–2013 till denosumab 60 mg ell[illegible]njektion var 6:e månad [851]. Man fann 92 frakturer i de[illegible]:n och i placebogruppen 176, alltså en tydligt positiv behandlingseffekt av de[illegible],5, KI 0,39–0,65 p < 0,0001) [851].

Nyligen har man publicerat data avseende bröstcancerrelaterade händelser efter medianuppföljningstid 73 månader [852]. 8 års sjukdomsfri överlevnad var 80,6 % i denosumabarmen och 77,5 % i placeboarmen (HR 0,82, 95 % KI 0,69–0,98). Inga fall med käkosteonekros eller atypiska femurfrakturer identifierades.

I D-CARE-studien randomiserade man 4 509 patienter till denosumab i 120 mg varje månad i 6 månader och sedan var 3:e månad upp till 5 år eller placebo. Efter medianuppföljning på 67 månader såg man ingen skillnad avseende skelettmetastasfri överlevnad, sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad [853].

Ett potentiellt reellt bekymmer är att om man avslutar denosumabbehandling så får man en snabb benförlust och en ökad frekvens av kotfrakturer, inkluderande information från patienter från FREEDOM-studien [854-857]. Denna typ av snabb benförlust har man inte dokumenterat i motsvarande situation för bisfosfonater, men torde inte inträffa eftersom bisfosfonaterna inlagras i benvävnaden och därigenom har en mycket lång halveringstid.

Ovanstående är tillsammans med motstridiga resultat från randomiserade studier om denosumab hos bröstcancerpatienter anledningar till att tills vidare avvakta med postoperativ denosumabbehandling.

15.6 Metastasscreening hos asymtomatiska patienter

Rekommendationer

- Metastasscreening hos asymtomatiska patienter rekommenderas vid ≥ 4 lymfkörtelmetastaser, vid lokalt avancerad bröstcancer, in[illegible]andling hos patienter med klinisk axillmetastasering och vid lokalt [illegible]fall (C).
- Metastasscreening är indicerad hos bröstcancerpatient[illegible]eller fynd talande för metastatisk sjukdom (C).
- Bilddiagnostisk standardmetod för metastassc[illegible]x-buk-bäcken (C). Andra bilddiagnostiska metoder bör användas[illegible]eller vid tveksamma fynd på den initiala DT-undersökningen (C).

Metastasscreening hos asymtomatiska[illegible]dentifiera patienter med metastaserad sjukdom, vilket har k[illegible]vseende både behandlingssvar och prognos. Man bör dock erbjuda metastassc[illegible]ter med större risk för metastaserad sjukdom vid diagnos för att vara en ko[illegible]h patientsäker åtgärd.

Nuvarande evidens om i[illegible] bröstcancerpatienter kommer från retrospektiva kohortstudier d[illegible]nsen av metastaser hos olika subgrupper. I en metaanalys av 2[illegible]nkluderade man att poolade prevalensen av metastaser var 0,2 % hos patie[illegible]röstcancer och 1,2 % hos de med stadium 2 [858]. Prevalen[illegible]dium 2 bröstcancer är låg även i bröstcancersubgrupper med aggressiv[illegible]859].

Prevalensen av metastaser blir högre vid mer avancerat stadium såsom vid ≥ 4 ly[illegible]n vid lokalt avancerad sjukdom (prevalens på 5,6–15,5 %), vilket m[illegible]ning hos de patienterna [860-862].

Vi[illegible]oregionalt återfall är risken för synkrona fjärrmetastaser ganska hög. I en p[illegible]d kohortstudie som inkluderade 445 patienter med lokoregionalt återfall identifierade man 120 (27 %) med synkron fjärrmetastasering [457].

Avseende val av bilddiagnostisk metod, finns det för närvarande ingen övertygande evidens för att PET-DT förbättrar prognosen i jämförelse med konventionella bilddiagnostiska metoder som DT [863]. Således är DT bilddiagnostisk standardmetod vid metastasscreening hos asymtomatiska bröstcancerpatienter medan andra bilddiagnostiska metoder, inklusive PET-DT, bör användas vid specifika symtom eller vid tveksamma fynd på den initiala DT-undersökningen.

REMISSVERSION

KAPITEL 16

Bröstcancer och graviditet

16.1 Bröstcancer under graviditet

Rekommendationer

- Adekvat trippeldiagnostik ska utföras även hos gravida.
- Vid bilddiagnostik är ultraljud förstahandsundersökningen.
- Mellannålsbiopsi rekommenderas eftersom finnålsaspiration har [illegible]der graviditet och amning (+++) *.
- Cancerbehandling under pågående graviditet fordrar multi[illegible]gning där det ordinarie MDT-teamet utökas med obstetriker från sp[illegible]a samt neonatolog.
- Kirurgi kan utföras under alla delar av graviditeten (+-[illegible]
- Portvaktskörtelbiopsi kan utföras med enbart [illegible]
- Cytostatikabehandling under 1:a trimest[illegible]).
- Efter 14 veckors graviditet (vecka 16) k[illegible]ng ges i första hand antrakyklinbaserade regimer där[illegible]etta innebär en lägre risk för fostret än en prematur förlossni[illegible]
- Trastuzumab och endokrin beh[illegible]rat under graviditet (D).
- Strålbehandling bör inte ges [illegible]kall ges efter förlossningen enligt gängse indikationer och targets (A).

**I princip saknas randomi[illegible]i samband med graviditet och av naturliga skäl också stora retrospektiva st[illegible]ierellt lite svagare.*

16.1.1 Bakgrund

Behandli[illegible]pågående graviditet ställer stora krav på ett multidisciplinärt samarbet[illegible] av mamman med minsta möjliga risk för fostret.

V[illegible] 35 års ålder och var 10:e före 40 års ålder diagnostiseras under graviditet ell[illegible]–[illegible]örlossning [864, 865]. Bröstcancer är, efter melanom, den näst vanligaste ca[illegible]er graviditet (1 per 3 000 graviditeter), och den vanligaste cancerformen under de[illegible]r förlossning [866]. Incidensen av graviditetsrelaterad bröstcancer ökar, vilket kan förklaras av att barnafödande successivt förläggs till allt högre ålder [867].

Kvinnor med bröstcancer under graviditet har jämfört med andra unga kvinnor med bröstcancer tumörer i mer avancerat stadium (större tumörer, oftare lymfkörtelengagemang) och med mer ogynnsamma karakteristika (oftare grad 3, receptornegativitet och hög proliferation). Prognosen är dock densamma som för icke-gravida kvinnor med samma ålder, stadium och tumörbiologi [868, 869].

REMISSVERSION

16.1.2 Utredning

Trippeldiagnostik i samband med graviditet och amning är svår på grund av hög brösttäthet och kraftig epitelcellsproliferation där tätheten kan kvarstå upp till 5 månader efter avslutad amning. Ultraljud har bättre sensitivitet än mammografi vid graviditet och är förstahandsundersökningen vid tumördiagnostik [870-872]. Vid malignitetsmisstanke rekommenderas tillägg av bilateral mammografi vilket kan utföras utan risk för fostret [873]. Mammografi är den bästa metoden att kartlägga mikroförkalkningar och fokal asymmetri [871]. Vid digital 2-bildsmammografi är stråldosen till fostret < 0,01mGy [874]. Doser under 50 mGy anses inte ge någon ökad risk för missbildningar eller fosterdöd [875, 876].

Finnålscytologi vid graviditet och amning kan på grund av den ökade prolife[illegible] mängden blod- och lymfkärl vara svårbedömd [877] och mellannålsbiopsi re[illegible]r en högre diagnostisk säkerhet [878-880]. Risken att utveckla mjölkfistel ef[illegible] liten och kan reduceras genom användande av en tunnare kanyl samt g[illegible]

MRT utan kontrast anses säkert under hela graviditeten [874, 87[illegible]iniumkontrast passerar placenta och har i höga doser visat sig teratogent i d[illegible]ital fall där gadoliniumkontrast givits under 1:a trimestern har man inte [illegible]kador [885], men underlaget är litet och kontrollerade studier saknas.

Undersökningar med datortomografi, skintigrafi och[illegible] ras inte under graviditet, och bör helt undvikas under 1:a trimestern [8[illegible]fjärrmetastasutredning under graviditet är lungröntgen och ultraljud lever f[illegible]nses säkra [878, 886]. Fjärrmetastasutredning kan också skju[illegible] [879]. DT thorax respektive buk ger fostret stråldoser om 0,2 resp[illegible]e 0 mGy. DT bäcken motsvarar en dos om 25 mGy, skelettskintigrafi 4–5[illegible]–2 mGy [889], det vill säga doser som väl underskrider de tröskelniv[illegible]ffekter på fostret kan ses [890]. Stråldoser om 50–100 mGy under mycket ti[illegible]da till spontanabort [887]. Största risken för missbildningar ses under grav[illegible]2 (vid stråldoser > 50–100 mGy) [890, 891]. Under 2:a och 3:e trimestern ka[illegible]illväxthämning, mental retardation och missbildningar a[illegible]ecklingsstörning kan ses vid doser runt 60 mGy under graviditetsvecka[illegible]250 mGy under graviditetsvecka 16–25 [890]. Efter graviditetsvecka[illegible]kter extremt osannolika med de stråldoser som diagnostiska undersök[illegible]

16.1.3 Behandling

B[illegible]er under pågående graviditet kräver multidisciplinär handläggning med et[illegible]r också obstetriker från specialistmödravård samt neonatolog inkluderas. D[illegible]et i teamet finns tillräcklig erfarenhet av behandling av cancer hos gravida. Pl[illegible]ning och behandling bör därför ske i samråd med universitetssjukhus, och om nödvändigt med regional samverkan. Kvinnor med diagnos eller behandling för bröstcancer under pågående graviditet ska kopplas till specialistmödravården på samma sjukhus [893].

Behandling av bröstcancer under pågående graviditet ska likna den som unga icke-gravida får i mesta möjliga mån, det vill säga vara baserad på ålder och tumörbiologi, men med hänsyn tagen till graviditetsvecka [882]. Avbrytande av graviditet behöver mycket sällan diskuteras och ger inte modern någon överlevnadsvinst [894]. Prematur förlossning, det vill säga före vecka 37, ska undvikas då inte heller detta ger någon överlevnadsvinst för modern men en ökad risk för kognitiv nedsättning hos barnet [895, 896].

16.1.3.1 Kirurgi

Kirurgi kan utföras under graviditet oavsett graviditetslängd [897]. Risken för spontanabort i samband med anestesi/operation är störst under 1:a trimestern [897]. Graviditeten innebär en ökad aspirations- och trombosrisk vid kirurgi [898]. Premedicinering med antacida bör ges, 6 timmars preoperativ fasta rekommenderas liksom intubation. Trombosprofylax med lågmolekylärt heparin bör ges. NSAID/ASA/coxiber är kontraindicerade under sista trimestern och bör även undvikas under 1:a och 2:a trimestern. Obstetriker bör vara inblandad i vårdplaneringen. Vid operation kan kontroll av hjärtljud kan göras direkt pre- och postoperativt och efter 2:a trimestern kan intraoperativ fetal monitorering diskuteras. Vid [illegible] graviditet bör patienten placeras lätt vänstertippad med kilkudde på operatio[illegible] undvika vena cava-kompression [898].

Den kirurgiska behandlingen av bröstcancer vid graviditet bör följa de gener[illegible] riktlinjerna. Bröstbevarande kirurgi görs på samma indikationer som v[illegible] Strålbehandling kan startas först efter avslutad graviditet, men tidsspe[illegible] och strålbehandling är sällan ett bekymmer då majoriteten av dessa p[illegible] cytostatikabehandling däremellan [882]. Vid mastektomi är c[illegible] ed expanderimplantat inte rutin, men inte heller kontraindicerat[illegible] dast marginellt ökar operationstiden och risken för komplikationer [900, [illegible]lbiopsi ges ordinarie isotopdos (20 MBq) på operationsdagens morgon [9[illegible] ger < 20 mGy till fostret [906], det vill säga en låg, icke-fosterskadande[illegible] os given dagen före kirurgi bör undvikas [882, 899]. Huruvida blåfärg är s[illegible]ir mer kontroversiellt [904, 907, 908]. På grund av den förhållande[illegible]ch sekundära effekter på fostret brukar blåfärg undvikas [899, 9[illegible]

16.1.3.2 Strålbehandling

Strålbehandling under pågående[illegible]ommenderas inte och ska skjutas fram till efter förlossning [882]. Långtidseffe[illegible]nering för strålbehandling in utero är begränsad [890]. Stråldoser > 100 r[illegible] trimestern ger en ökad risk för missbildningar och utvecklingsstör[illegible]barncancer och leukemi ökar något [909]. Stråldosen till fostret är beroe[illegible]strålfältet, graviditetsvecka, mängden läckstrålning samt om avskärmning m[illegible]Blyskydd kan reducera dosen mot fostret med 50–70 % [910]. Ur[illegible]naderna ligger livmodern skyddad nere i bäckenet, och med adekvat a[illegible]ll fostret bli bara 0,1–0,3 % av dosen mot bröstet, varvid risken för missb[illegible]et av graviditeten ligger fostret närmare strålfältet och kan få up[illegible]typ av behandling [911]. I en fantommodell av en gravid kvinna utsatt fö[illegible]ndling med 50 Gy mot bröst och bröstkorgsvägg, har man visat att str[illegible]et med blyskydd blir 22 mGy under 1:a trimestern och 70 mGy under 2:a tri[illegible]tråldoser mot bröstet kan alltså understiga tröskelvärdena, men bör ändå sk[illegible]rlossningen om inte vinsterna för modern vida överstiger riskerna för barnet [912].

16.1.3.3 Cytostatikabehandling

Randomiserade studier av cytostatikabehandling vid graviditet saknas. Kunskapen baseras på retrospektiva studier och fallrapporter.

Cytostatikabehandling under 1:a trimestern är kontraindicerat på grund av en risk för missbildningar och spontan abort kring 10–20 %, men kan ges postoperativt eller preoperativt

under 2:a och 3:e trimestern med en normal risk för missbildningar om 3 % [882] och utan noterade kognitiva, kardiella eller utvecklingsförseningar hos barnen vid uppföljning [896, 913-916]. Placentautvecklingen pågår dock fram till vecka 20, och cytostatikabehandling kan leda till sämre placentafunktion med en något ökad risk för förtidsbörd, oligo- och polyhydramnios [917].

Indikationer för cytostatikabehandling under graviditet är desamma som hos icke-gravida. Effekten av cytostatikabehandling hos gravida skiljer sig inte från den hos icke-gravida om standardprinciperna för behandling fastställda i vårdprogram följs [895, 918]. Om standardbehandling ges innebär inte avbrytande av graviditeten någon överlevnadsvinst för patienten [894]. Fördröjd cytostatikabehandling ökar risken för återfall hos i
919] och konsekvenserna kan förväntas vara densamma för gravida. Vid dia cer efter graviditetsvecka 32 kan man överväga förlossning innan start av cytost annars kan cytostatika ges med sista dos under graviditeten i vecka 35–37, så benmärgspåverkan hinner avta före planerad förlossning 2–3 veckor d

Den gravida kvinnan har fysiologiskt en förändrad plasmavolym plasmaflöde och förändrad plasmaproteinbindning, vilket påver inetik som farmakodynamik [921]. Dosen ska beräknas på vikten vid be eras för viktförändringar under graviditeten [879].

Då cytostatika har teratogena effekter under 1:a trim gen en passage över placenta. Endast ett fåtal studier finns kring c acenta, men det ter sig som om placenta har en viktig barriärfunktio ller passera i olika utsträckning, men vid parallell mätnin ytostatika hos mor och foster i djurförsök uppmättes de fetala konc ubicin, epirubicin och paklitaxel till 7,5 %, 4 % och 1,4 % av de hos mod

Av aktuella standardregimer för br ing är de olika antracyklinbaserade regimerna kliniskt väl beprövade vid behandl tet, och det finns en god evidens för att de är säkra att använda med public ver 430 gravida patienter [912, 925]. Tillägg med 5-fluorouracil ger inget me törre påverkan på fostret [926].

Evidensen vad r sparsam, men ackumuleras successivt [882]. För modern finns e behandling [927, 928] och det finns inga vetenskapliga belägg för att ta re risk för fosterpåverkan. I en översikt från 2013 redovisas data från 50 graviditeter, behandling given graviditetsvecka 12–36 [929]. Taxaner viditet, med hanterbar toxicitet. Ett gott utfall för barnen finns redovisat]. Data för ytterligare 14 graviditeter finns redovisat utan på Paclitaxel är att föredra framför docetaxel eftersom docetaxel passerar pl äckning (ref J Kai et al, J Toxicol Sci 1994;19 (Suppl 1):69-91).

Ev nvändning av dostäta regimer under graviditet är mycket sparsam [930], och sä nvändning av G-CSF kan inte sägas vara helt klarlagd varför dostät behandling i nuläget inte kan rekommenderas [882, 925].

16.1.3.4 Målstyrd behandling

Det saknas vetenskapligt underlag för att använda trastuzumab under graviditet. Vid HER2-amplifikation bör trastuzumab ges efter förlossningen. I data från HERA-studien 2012 samt i en metaanalys 2013 redovisades data för 80 respektive 18 kvinnor vilka av misstag fått trastuzumab under icke-känd pågående graviditet [929, 931]. Ett fåtal behandlingar givna under tidig graviditet gav inte fosterpåverkan eller missbildningar [931]. Vid behandling i 2:a och 3:e trimestern sågs

oligohydramnios/anhydramnios i 73,2 %, där graden av oligohydramnios/anhydramnios korrelerade med HER2-behandlingens duration. HER2-receptorer finns i fostrets njurar och påverkar dess utveckling och funktion, vilket kan förklara den minskade fostervattenmängden. Oligohydramnios ger en hög risk för förtidsbörd och andnings- och njursvikt med ökad neonatal sjuklighet och dödlighet.

Inga data finns rörande användning av pertuzumab eller angiogeneshämmare under graviditet och dessa bör därför inte användas.

16.1.3.5 Endokrin behandling

All endokrin behandling ska skjutas upp till efter förlossning och amning. T[illegible]ha effekter med bland annat kraniofaciala och intersex-missbildningar [932]. Ar[illegible] (AI) har visat sig ge fosterskador i djurmodeller [933]. GnRH-analoger ska [illegible]tet då erfarenheten av användning är mycket liten [934]. Bisfosfonater är l[illegible] graviditet [879].

16.2 Graviditet efter bröstcancerbehandling

Rekommendationer

- Graviditet efter genomgången bröstcan[illegible] inte prognosen negativt, vare sig vid ER-positiv eller ER-negativ[illegible]
- Medicinsk evidens saknas för at[illegible]den efter bröstcancerdiagnos en graviditet kan påbörjas. En indiv[illegible]göras på basen av tumörbiologi och behandling.
- Tamoxifen bör sättas ut åtm[illegible]r före försök att bli gravid.
- Cytostatika och trastuzu[illegible]ut 6 månader före försök att bli gravid.

Det saknas pros[illegible]heten med graviditet efter genomgången bröstcancerbeh[illegible]Retrospektiva studier och metaanalyser visar dock att graviditet efter g[illegible]ncerbehandling inte påverkar prognosen negativt [935-939]. I flera st[illegible]iditet snarast varit förenat med en minskad risk för bröstcancerdöd, även när man försökt kompensera för ”the healthy mother effect”, det vill säga att det är[illegible] väljer att skaffa barn. Genom att jämföra med kontroller m[illegible]tumörbiologi och behandling, vilka inte genomgått graviditet efter br[illegible]såg man snarast en skyddande effekt av graviditet både vid re[illegible]ukdom (HR 0,91, KI 0,67–1,24) och receptornegativ (HR 0,75, KI 0,51–1,08) [9[illegible] också vid tidiga graviditeter inom 2 år från diagnos [940]. Inte heller hos *BRCA*-bärare tonfaller graviditet efter avslutad behandling ha någon ogynnsam effekt på prognosen [941]. Det finns således ingen medicinsk evidens för att avråda från graviditet efter genomgången bröstcancerbehandling.

Det saknas också medicinsk evidens för att rekommendera när i tiden efter bröstcancerdiagnos en graviditet kan påbörjas. Här bör en individuell bedömning göras på basen av tumörbiologi, typ av behandling och behandlingsduration kontra patientens ålder [912]. Med tanke på den högre återfallsrisken under de första åren har man rekommenderat unga kvinnor att vänta 3 år efter diagnos, 5 år vid nodpositiv sjukdom och till efter fullföljd endokrin behandling vid

REMISSVERSION

receptorpositiv sjukdom [936, 942]. Det pågår en IBCSG-koordinerad prospektiv studie, POSITIVE-studien (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsIVE breast cancer), för att utvärdera hur tillfälligt avbrott av endokrin behandling för graviditet påverkar risk för återfall och graviditetsutfall [943].

På grund av tamoxifens teratogena effekter och långa halveringstid bör preparatet sättas ut åtminstone 2 månader före försök att bli gravid [936, 944]. Av samma skäl har man rekommenderat att cytostatika och trastuzumab ska sättas ut 6 månader före försök att bli gravid [931].

Tillgängliga studier visar ingen ökad risk för missbildningar hos de barn som som tidigare behandlats med cytostatika [945], men en möjligt ökad risk för förlossningskomplikationer såsom förtidsbörd och barn med låg födelsevikt

Amning efter bröstcancer är fullt möjligt och oftast är mjölkproduktio stet tillräcklig för helamning. Efter bröstbevarande kirurgi och strålbehand as en viss kvarvarande mjölkproduktion [948].

16.3 Fertilitetsbevarande åtgärder vid bröstcancerbehandling

Rekommendationer

- Patienterna måste informeras o ch så tidigt som möjligt i förloppet erbjudas remiss till fe
- Etablerade metoder är frysnin ıktade ägg.
- Där hormonstimulering inte ysning av äggstocksvävnad göras, men metoden är fortfarande imentell.
- Behandling med G om ett komplement till etablerade fertilitetsbevarand

16.3.1 Bakgrund

Var 10:e röstcancer är yngre än 45 år vid diagnos. Cytostatikainducerad menopau innorna med diagnos före 35, och ökar med ökande ålder [949]. Typ av c roll, men det är kontroversiellt huruvida tillägg av taxaner ad ses vid kombinationer med antracyklin [732, 950, 951].

16.3.2 Frysning av embryon, ägg och äggstocksvävnad

Fr yon eller frysning av obefruktade ägg fordrar hormonstimulering, vilket görs med TAM eller AI. Tiden som behövs för hormonstimulering har kortats successivt och i dag behövs som regel 1–2 veckor [952]. Förbättrade frystekniker gör i dag att ”baby take home rate” är ungefär densamma vid frysning av ägg och embryon. Där tid inte finns för hormonstimulering kan äggstocksvävnad tas ut laparoskopiskt för kryopreservation för återtransplantation efter avslutad behandling. Att frysa äggstocksvävnad har tidigare setts som en experimentell teknik, men både internationellt och nationellt har erfarenheten av tekniken ökat med allt fler födda barn [953].

REMISSVERSION

Också vid bröstcancerbehandling under pågående graviditet bör fertilitetsbevarande åtgärder diskuteras, till exempel nedfrysning av äggstocksvävnad. Om graviditeten avbryts kan fertilitetsbevarande åtgärder utföras med äggstimulering på samma sätt som vanligt.

16.3.3 GnRH-behandling för bevarande av fertilitet i samband med cytostatikabehandling

Ett flertal randomiserade studier finns publicerade där man i fertilitetsbevarande syfte randomiserat premenopausala bröstcancerpatienter med planerad cytostatikabehandling till tilläggsbehandling med GnRH-analog eller inte, för att minska risken för cyt[illegible]d infertilitet [954-958]. Resultaten avseende effekt var något motsägelsefulla, c[illegible] publicerade studierna rapporterade data om graviditetsutfall, utan i stället tv[illegible] surrogatmått på ovariell funktion såsom andel med amenorré vid olika[illegible]utad cytostatikabehandling. En metaanalys av de 5 största studierna publice[illegible]isar att GnRH-tillägg ger en signifikant lägre risk för prematur ovari[illegible]9 %, p = 0,001) liksom ett högre graviditetsutfall (10,3 % vs 5,5 %, p[illegible]asen av tillgänglig evidens får således GnRH-tillägg övervägas till alla[illegible] som har önskemål om att bevara fertilitet och ska ha cytostatikabehandling. De[illegible]behov till ytteraligare kartläggning om dessa data leder till en ökad möjligh[illegible]ande i fullgågna graviditeter och barnafödande. Docent Kenny Rodri[illegible]olinska institutet har därför fått ett VR anslag för klinisk behandlin[illegible]udera dessa viktiga frågor vidare för andra maligniteter inkluderande br[illegible]

Behandling med GnRH-analoger ska [illegible]e metoderna med frysning av oocyter och embryon, utan ska ses so[illegible]

16.4 Preventivmedel för kvinnor med bröstcancerbehandling

Rekommen[illegible]

- Som prev[illegible]tcancerdiagnos rekommenderas icke-hormonella pr[illegible]lom, pessar eller kopparspiral.

Ef[illegible]s avråds från preventivmedel innehållande östrogen och/eller gestagener in[illegible]960-962]. Under pågående bröstcancerbehandling är det viktigt att pr[illegible]r har en god antikonception eftersom såväl cytostatika under 1:a tri[illegible]astuzumab, endokrin behandling och strålbehandling, innebär en ökad risk för fo[illegible]r start av den onkologiska behandlingen är preventivmedelsrådgivning nödvändig för drygt 60 % av de premenopausala patienterna [963]. För bröstcancerpatienter rekommenderas icke-hormonella preparat som barriärmetoder (kondom och pessar) eller kopparspiral. Sterilisering av kvinnan eller fast manlig partner kan också diskuteras [964].

Oregelbunden eller utebliven menstruation under eller efter cytostatikabehandling innebär inte att patienten är infertil, och inte heller ett högt FSH [965]. Cytostatikainducerad amenorré är oftare övergående ju yngre patienten är [966, 967]. I de fall man ger tamoxifen kan dessutom fertiliteten öka på grund av tamoxifens påverkan på hypotalamus och hypofys med efterföljande ökade FSH-nivåer och ovariell stimulering [968].

KAPITEL 17

Bröstcancerbehandling av äldre

Rekommendationer

- Diagnostik och stadieindelning bör ske enligt samma principer som fö (A).
- Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekom as av tumördata, biologisk ålder, samsjuklighet samt förväntad kva ++) (A).
- Kirurgi, strålbehandling och endokrin behandling bör dre på samma indikationer som yngre (A).
- Risken för biverkningar av cytostatikabehandli ots detta bör man inte utan reflektion exkludera cytostatikabehar adekvat nytta-riskanalys.
- Vid HER2-positiv sjukdom bör även äl t erbjudas en kombination av cytostatikabehandling (t.ex. paklitaxe nti-HER2 medicin (A).
- Även äldre patienter bör inklud

17.1 Bakgrund

Hälften av alla nyinsjuknande rabbar kvinnor > 65 år. Av dessa är 35 % > 70 år vid diagnos, och 20 % är > 7 re kvinnor som kommer till behandling för nyupptäckt bröstcancer och med att befolkningen blir allt äldre. År 2017 diagnostiserade 5 286 kvinnor och 31 män som var 65 år eller äldre [969].

Risken för bröst med ökande ålder, och den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra ä la dödligheten i bröstcancer har minskat dramatiskt under de senaste 2 år, och kvinnor > 70 år med ER-negativ sjukdom ses dock in för nad [8, 976]. Då dödligheten över tid minskar mer för yngre kvinnor, blir sk nellan yngre och äldre allt större [977].

A med gynnsamma karakteristika ökar med ökande ålder, men den br ka överlevnaden är lägre. Tumörer hos kvinnor > 65 år är något oftare ER-p , lågproliferativa och HER2-negativa samt har lägre grad av vaskulär invasion än tumörer hos yngre kvinnor [978-980]. En inte obetydlig andel av äldre kvinnors tumörer har dock prognostiskt ogynnsamma karakteristika. Hos kvinnor > 70 år är 15 % av tumörerna ER-negativa, 7 % HER2-positiva, 20 % högproliferativa (Ki67 > 25 %) och nära 30 % Elstongrad 3 [981]. PAM50-analys visar mer aggressiva subtyper hos 52 % av patienterna > 70 år (luminal B 32 %, HER2-amplifierad 11 % och basal-like 9 % vs luminal A 39 %) [982]. Den metastatiska potentialen hos äldre kvinnors bröstcancrar förefaller heller inte vara lägre än för yngre kvinnor [983].

REMISSVERSION

En viktig förklaring till den lägre överlevnaden för äldre är att de äldre kvinnornas tumörer diagnostiseras i senare stadier än hos yngre kvinnor [971, 980, 984, 985]. De äldsta kvinnorna kallas inte till hälsokontroll med mammografi. Andra förklaringar är att många inte känner till att bröstcancer är en vanlig sjukdom även i högre åldrar [986, 987], att äldre självundersöker sina bröst mer sällan [988] och att uppmärksamheten på förändringar i den egna kroppen avtar med åldern. En del äldre kvinnor tycker dessutom att de är för gamla för behandling, och de väntar därför med att söka vård för sina symtom [989].

Den relativt höga dödligheten i bröstcancer hos äldre kan dock endast delvis förklaras av sen diagnostik. Det finns även ett massivt vetenskapligt underlag som visar att äldre i många fall får en inadekvat behandling under hela vårdkedjan, från diagnos till behandling av metastaserande sjukdom [971, 980, 984, 985, 990-998].

Suboptimal behandling av äldre kan förklaras av:

- brist på data från randomiserade studier av denna åldersgrupp
- osäkerhet om tolerans för och toxicitet av behandling kontrast
- osäkerhet om behandlingens påverkan på andra sjukdomar (samsjuklighet)
- osäkerhet om en patients kvarvarande förväntade livslängd
- brist på data om äldre kvinnors behandlingspreferenser

Trots att hälften av de kvinnor som drabbas av bröstcancer är äldre, utgör de bara en mycket liten andel av dem som inkluderas i kliniska prövningar. Bland patienter med avancerad ålder inkluderas allt färre; av cancerpatienter ≥ 75 år inkluderas 0,5 %.

Samsjuklighet i form av hjärtsjukdom, lungsjukdom, diabetes, hypertoni eller ledbesvär föreligger hos cirka 50 % av äldre patienter. Antalet samsjukliga åkommor ökar med ökande ålder, men på grupp- och populationsnivå är andelen patienter utan samsjuklighet tämligen konstant. Hälften av kvinnorna som diagnostiseras med bröstcancer vid ≥ 85 år är inte sjuka i övrigt [984, 1001]. Samsjuklighet har i studier inte visat sig påverka valet av behandling [984] eller endast marginellt påverkat behandling [980, 990, 1002]. Samsjuklighet är dock förklaringen till att risken att dö i bröstcancer i relation till andra åkommor minskar med ökande ålder. Det är andra orsaker till död vanligare än bröstcancer, och ett större antal samsjuklighet ökar denna risk. Bröstcancer är dödsorsak hos 32,4 % av kvinnor diagnostiserade vid 80–89 år och hos 17,8 % vid ≥ 90 år. Äldre kvinnor som inte opereras har en högre risk för bröstcancerdöd än de som opereras, och denna risk överstiger risken för annan åkomma [972].

Med ålder minskar den kvarvarande förväntade livslängden. Den individuella variationen är stor i varje åldersgrupp, men också variationen minskar med ökande ålder. Enligt SCB är den kvarvarande livslängden för svenska kvinnor 2019 vid 70 års ålder i median 18 år, vid 75 år, vid 80 års ålder 10 år, vid 85 års ålder 7 år och vid 90 års ålder 5 år [1003].

Många studier visar att subjektiva bedömningsgrunder och personliga preferenser hos patienter, närstående och behandlande läkare till stor del styr valet av behandling [1004, 1005].

Det finns såväl epidemiologiska som randomiserade studier som visar att en adekvat kirurgisk och postoperativ tilläggsbehandling kan förbättra den bröstcancerspecifika överlevnaden även för kvinnor > 80 år [1006]. Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av samsjuklighet.

REMISSVERSION

17.2 Primärutredning

Utredning av misstänkt bröstcancer hos äldre skiljer sig inte på någon väsentlig punkt från de principer som gäller för yngre och medelålders kvinnor. Vid misstanke om bröstcancer ska utredningen innefatta klinisk undersökning, mammografi och biopsi. Målet med utredningen ska vara att ställa en klar diagnos. Vikten av en klar preoperativ diagnos är snarast större för en äldre kvinna, eftersom man i ännu högre utsträckning vill minimera antalet kirurgiska ingrepp.

17.3 Primär endokrin behandling

Behandling av äldre med primär tamoxifenbehandling utan efterföljande kir i randomiserade studier och metaanalyser understödda av observationella stu I en Cochranerapport 2006 visade metaanalysen att primär endokrin behan er en sämre lokal kontroll än kirurgi men inte en sämre överlevnad [319]. erna svarar initialt på primär tamoxifenbehandling, men remissionen ,5–2 år. Då patienten inte längre svarar fordras kirurgi för att nå lok ta då i ett mer avancerat sjukdomsstadium och i högre ålder. I Cochranerap ades primär endokrin behandling endast till kvinnor med icke-operabla h ositiva tumörer (A).

Inga nya randomiserade studier har publicerats det s en däremot uppdaterade långtidsresultat [1015, 1016]. Också vid långtid när endokrin behandling, jämfört med primär kirurgi och postoperativ gen högre risk för regionalt återfall eller fjärrmetastaserande sjukd rlevnad och bröstcancerspecifik överlevnad, men e kontroll (57 % med kvarvarande remission efter 10 år vs 98 % utan lok postoperativ tamoxifen) [1016].

Behandling med aromatashämmar usala kvinnor har i den preoperativa situationen visat bättre resultat än tamoxifen med avseende på klinisk och radiologisk remission [1017]. studier rörande primär aromatashämmarbehandling utan efterföljande kirurg a ESTEem-studien som randomiserade mellan primär aromata kirurgi stängdes 2009 utan resultat på grund av dålig inklusion.

Primär endokri erföljande kirurgi rekommenderas endast till patienter med en begrä d (< 2 år) eller som bedöms inoperabla och endast vid verifierat hormonr Vid primär endokrin behandling rekommenderas i första hand behandli e som förefaller ge en bättre lokal kontroll.

17.4 Preoperativ cytostatikabehandling

Pa vdande samsjuklighet kan erbjudas cytostatikabehandling med eller utan anti-HER2-behandling på samma sätt som yngre patienter, se kapitel 12, Preoperativ tilläggsbehandling. I övrigt se nedan under avsnitt 17.8, Postoperativ cytostatikabehandling.

17.5 Kirurgi

Bröstkirurgi är generellt förenat med en låg risk för sjuklighet och dödlighet. Åldern i sig innebär heller inte ökad risk – en frisk äldre kvinna har lika låg risk som en yngre kvinna [163, 1018, 1019]. Förekomsten av samsjuklighet påverkar den perioperativa risken, men de allra flesta äldre

REMISSVERSION

kan med moderna anestesiologiska metoder genomgå bröstkirurgi med en låg incidens av perioperativa komplikationer [1019].

Precis som hos yngre kvinnor ska målet med kirurgin vara att åstadkomma god lokal tumörkontroll. De allra flesta lokala återfall uppkommer inom 3 år från primäroperationen, och även 90-åriga kvinnor har i median en längre förväntad överlevnad än så. Betydelsen av ett adekvat kirurgiskt ingrepp är snarast större för äldre kvinnor eftersom det finns färre alternativ för postoperativ behandling.

De stora randomiserade studierna om bröstbevarande kirurgi och mastektomi inkluderade inga kvinnor över 70 år. Det finns dock kompletterande randomiserade studier a åldersgruppen, vilka bekräftar att resultaten är tillämpliga även här [1009, 10 nde kirurgi ger en lika god överlevnad och en bättre livskvalitet än mastektomi. I) år, precis som hos yngre kvinnor, är mastektomi associerad med fler arm rad kroppsuppfattning jämfört med bröstbevarande kirurgi [1009, 1021]. I mindre betydelse med ökande ålder, men en majoritet av de äldr rurgi trots behovet av postoperativ strålbehandling [1022, 1023]. Bev ning har visat sig ha stor betydelse för livskvalitet och psykisk hälsa i alla å s eget inflytande i beslutsprocessen [1021]. Ett bröstbevarande ing vara standard också för äldre kvinnor utan allvarlig samsjuklighet. Vid all då kvinnan själv inte anser att en bröstförlust har någon betydelse för livs mastektomi vara ett bättre alternativ för att om möjligt kunna avst vid lymfkörtelpositiv sjukdom kan dock strålbehandling bli aktuell

Hos kvinnor utan grav samsjuklighet arande ålder > 2 år bör portvaktskörtelbiopsi utföras på samm medelålders kvinnor [980, 1024, 1025]. Också hos äldre ger portval mation som signifikant påverkar beslutet om onkologisk efterbehar tikabehandling, strålbehandling och endokrin behandling [1026, 1027]. Vid tiv sjukdom har kvinnor ≥ 70 års ålder lymfkörtelmetastaser i 14–16 En god lokal kontroll i axillen är också extra viktigt om de postoperativa onk alternativen är få. Vid kliniskt nodpositiv sjukdom eller positiv por g ålder axillutrymning vara standard.

Det har diskute per av äldre kan avstå axillingrepp, exempelvis kvinnor med hormonre skt körtelnegativ sjukdom och reducerad förväntad överlevnad [632, 102 ldre är, liksom de medelålders, nodnegativa och också portvakt med viss armsjuklighet. I en hårt selekterad lågriskgrupp äldre m 2 cm eller grad 2-tumörer < 1 cm, och kliniskt nodnegativ sj positiv sjukdom [1031]. Populationsbaserade data visar dock att öv egativt till och med i denna lågriskriskgrupp sekundärt till understaging oc andling [1026]. Att rutinmässigt utesluta axillstaging baserat på ålder och ER-st s till underbehandling.

17.6 Postoperativ strålbehandling

EBCTCG:s översikt av postoperativ strålbehandling visar att den relativa risken för lokalt återfall minskar med två tredjedelar och att den bröstcancerspecifika överlevnaden ökar efter såväl bröstbevarande kirurgi som mastektomi [124]. Vid en uppdaterad analys av EBCTCG:s översikt av postoperativ strålbehandling 2011 presenterades också data stratifierat på ålder [344]. För kvinnor 70 år och äldre innebar strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi en absolut reduktion

av risken för återfall vid 10 år på 8,9 % (17,7 % utan strålbehandling, och 8,8 % med strålbehandling). Data för patienter > 70 år har publicerats i en översikt [650].

Tabell från Williams et al. [650]. 10-årsrisk för lokalt återfall vid strålbehandling eller ej; med hänsyn till tumörbiologi och om endokrin behandling ges.

Table 4
Risk of any breast cancer recurrence at 10 years for patients in randomized trials of radiation versus not and/or tamoxifen versus not

		10-Y Risk of Any Recurrence (%)		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3
	Patient Characteristics	No RT vs RT	No RT vs RT	No RT vs RT
T1	ER positive No tamoxifen	27 vs 15	41 vs 23	59 vs 21
	ER positive with tamoxifen	10 vs 5	16 vs 7	27 vs 7
	ER negative	23 vs 19	34 vs 28	40 vs 27
T2	ER positive No tamoxifen	39 vs 24	57 vs 34	75 vs 32
	ER positive with tamoxifen	15 vs 7	24 vs 11	38 vs 10
	ER negative	34 vs 29	49 vs 41	56 vs 39

Risken för lokala återfall efter bröstbevarande kande ålder [391, 1032], och därmed minskar också den absoluta vinsten a 3]. Då även postoperativ medicinsk tilläggsbehandling sänker ri a randomiserade studier genomförts där man i olika definierad från strålbehandling [629, 632, 1033-1035]. I dessa lågriskgrupper har la återfall noterats även utan strålbehandling, men i alla studier igen alltid inneburit en vinst.

I CALGB 9343-studien rando vinnor > 70 år med ER-positiva tumörer ≤ 2 cm mellan tamoxifen enbart och kombination med tamoxifen. Vid 10 års uppföljning hade 10 % i lokoregionalt återfall, att jämföra med 2 % efter strålbehandling ME II-studien randomiserades 1 326 lågriskkvinnor ≥ 65 år (ER-pos ≤ utan positiv marginal eller nodpositivitet, där grad 3 och lymfovaskulär i men inte i kombination) på samma sätt till endokrin behandli handling i kombination med endokrin behandling. Vid 5-årsuppfö bröstet hos 4,1 % respektive 1,3 % [629]. I en metaanalys av samtliga na jämförande endokrin behandling enbart mot strålbehandling oc g i kombination till äldre med lågrisktumörer ses en högre risk för lokalt åt handling enbart (HR 6,8), men ingen signifikant skillnad i to R för död 1,09, 95 % KI 0,81–1,48) [1036]. Med metaanalysdata kan man med de ervall således inte utesluta en överlevnadsvinst på upp till 7 % vid 10 år.

Då den genomsnittliga förväntade överlevnaden för en 80-årig svensk kvinna i dag är 10 år, och då äldre förefaller tolerera strålbehandling lika bra som yngre [1037-1040], finns ett mervärde av strålbehandling också för flertalet kvinnor med lågrisktumörer. Vid ER-negativ eller HER2-positiv bröstcancer där risken för lokala återfall är högre och återfallen uppträder tidigare, är mervärdet av strålbehandling större och tydlig även vid en mer begränsad förväntad överlevnad [1041, 1042].

För äldre kvinnor med ER-positiva lågrisktumörer, där compliance till endokrin behandling känns trolig och med förväntad kvarvarande livslängd < 5 år, förefaller postoperativ behandling

utan strålbehandling vara ett säkert alternativ [1036] och detta i synnerhet vid tumörer av luminal A-typ [1043] och tumörer med låg till intermediär grad [1044]. Hos dessa kvinnor har strålbehandling inget stort mervärde eftersom risken för lokala återfall är låg och en överlevnadsvinst av strålbehandling ses först 5–10 år efter diagnos [343]. I den svenska kohortstudien följdes 603 lågriskkvinnor ≥ 65 år (ER-positiva grad 1–2-tumörer ≤ 2 cm utan positiv marginal eller nodpositivitet), vilka efter bröstbevarande kirurgi endast fått endokrin behandling men inte strålbehandling. Vid 5 års uppföljning hade 1,2 % av patienterna fått lokalt återfall med en totalöverlevnad på 93 % [634].

Den absoluta vinsten av strålbehandling på lokoregionala återfall efter maste[illegible]nde av ålder [343], och för kvinnor ≥ 70 år med högrisksjukdom ses även en för[illegible]ad [1045].

Postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi och mastekt[illegible] således till majoriteten av äldre kvinnor enligt gällande vårdprogram, p[illegible] kvinnor. För kvinnor med hjärt-kärlsjuklighet måste värdet av st[illegible] risken för ökade ischemiska besvär över tid [670, 1046, 1047]. M[illegible] strålbehandlingstekniker ses låga stråldoser mot hjärtat, vilka[illegible]s mindre del inklusive LAD kan vara kliniskt signifikanta [617, 677].

17.7 Postoperativ endokrin behandling

Eftersom cirka 80 % av äldre kvinnor med br[illegible]onreceptorpositiv sjukdom utgör endokrin behandling basen i der[illegible]ska behandlingen. De goda effekterna av postoperativ endokrin b[illegible]enterad även hos äldre kvinnor [124]. De randomiserade studierna rö[illegible]AI har inkluderat ett signifikant antal kvinnor ≥ 65 år, och publicerade subgruppsanalyser har visat att effekten av behandling är oförändrad i hög ålder [1048, 1049]. [illegible]ella rekommendationerna rörande endokrin behandling i det nationella vå[illegible]iller också de äldre kvinnorna. Ett flertal studier visar att compliance till e[illegible]minskar med ökande ålder [1050-1052], vilket signifikant påve[illegible] Med ökande grad av samsjuklighet minskar också compliance [105[illegible]

För de äldre kar[illegible]verkningspanorama ha en större betydelse vid valet av endokrin[illegible]ling med AI ses en lägre incidens av lungemboli, djup ventrom[illegible]noxifenbehandling, medan frakturer, muskel- och ledsmärtor liksom h[illegible]er frekventa. Med tamoxifen är risken för stroke vid 5 års be[illegible]–[illegible] medan AI ger aktivitetsbegränsande muskel- och ledbesvär i 10–40 % [7[illegible]

D[illegible]delsanvändningen med ökande ålder ökar risken för kliniskt relevanta läl[illegible]ioner. Genom sin påverkan på cytokrom P450 kan vissa antidepressiva, antiarytmika och antihistaminer minska effekten vid tamoxifenbehandling [1055].

17.8 Postoperativ cytostatikabehandling

Äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet tolererar i regel postoperativ cytostatikabehandling lika bra som yngre [1056-1058]. Även om Level I-evidens från randomiserade studier rörande cytostatikabehandling av äldre till stor del saknas, förefaller behandlingseffekten vid cytostatikabehandling vara oberoende av ålder enligt metaanalyser ([764,

1059]. Den relativa vinsten med avseende på överlevnad ses oberoende av hormonreceptorstatus och lymfkörtelstatus [764]. Risken för allvarliga biverkningar på bland annat hjärta och benmärg ökar dock med stigande ålder och måste vägas mot den individuella risken för återfall [1058-1060]. Den absoluta vinsten av cytostatikabehandling för äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv lymfkörtelnegativ sjukdom är begränsad [764, 1037, 1061]. För friska kvinnor med hormonreceptornegativ eller hormonreceptorpositiv lymfkörtelpositiv bröstcancer ger cytostatikabehandling ungefär samma reduktion av återfallsrisken som för yngre kvinnor [764, 993, 1062-1064].

Eftersom dokumentationen för cytostatikabehandling hos äldre är svag är d[illegible]e kvinnor som genomgår sådan behandling inkluderas i de studier som görs ju[illegible]or. Ett begränsat antal studier med fokus på postoperativ cytostatikabehandling[illegible] publicerats. I en randomiserad studie inkluderande 633 kvinnor > 65 år jäm[illegible] standardcytostatikabehandling (CMF eller AC) med singelbehandling k[illegible]dling som förväntades ha en lägre toxicitet i den äldre åldersgruppen [1058].[illegible]ning på 2,4 år visade sig standardcytostatikabehandling dock ge en av[illegible]omsfri och total överlevnad jämfört med kapecitabin. Toxiciteten var m[illegible]t till äldre erbjuda alltför enkla regimer och dosreduktioner påverkar re[illegible].

Kombinationscytostatika innebär således bättre resu[illegible]nen typ av kombinationscytostatika bör väljas baserat på återfal[illegible] samsjuklighet, risk för toxicitet och patientens funktionsförmåga. Ta[illegible]yngre bästa utfallet men ökar risken för toxicitet, medan antracyklinkompo[illegible]hjärttoxicitet i synnerhet hos kvinnor med tidigare hjärtsjukdom [10[illegible]ad bedömning av patientens funktionsförmåga, exempelvis CGA ([illegible]ic Assessment), Schonbergs eller Lee index har visat sig av värde inför l[illegible]handling, och är bättre än Karnofskys index [1066-1069].

17.9 Postoperativ anti-HER2-behandling

Av de äldre kvi[illegible]15 % HER2-positiva. Av alla kvinnor med HER2-positiva tumöre[illegible]de randomiserade studierna av postoperativ behandling med trastuzuma[illegible]statikabehandling [810, 818, 827, 1071-1076] var endast en mindre a[illegible]or > 70 år. Ingen av de randomiserade studierna har redovisat data från[illegible]ade på ålder. I en metaanalys och retrospektiva jämförande studier r[illegible]faller dock effekten av behandling vara densamma [1077, 10[illegible]nderas äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sju[illegible]samma indikationer som yngre kvinnor (D).

Ri[illegible]xicitet vid trastuzumabbehandling är högre med ökande ålder [1079-1081], och äl[illegible]orer (t.ex. diabetes, hypertoni, kranskärlssjukdom eller EF < 55 %) bör bedömas av kardiolog för profylaktisk behandling med betablockerare och ACE-hämmare, vilket sänker risken för hjärthändelser med 70–90 % [1082, 1083].

Cytostatika som kan vara extra lämpliga i kombination med anti-HER2-mediciner för äldre är paklitaxel och vinorelbin. Kombinationen paklitaxel och trastuzumab är mindre toxisk än andra cytostatikabehandlingar och trastuzumabregimer, och är studerad för äldre kvinnor med mindre tumörer [816]. För äldre kvinnor med HER2-positiv högrisksjukdom är andra icke-antracyklinbaserade regimer att rekommendera, som docetaxel eller karboplatin i kombination med trastuzumab [827]. Inga resultat föreligger ännu från den randomiserade RESPECT-studien

där trastuzumab ges som singelbehandling utan cytostatikabehandling till kvinnor 70–80 år [1084].

17.10 Uppföljning efter behandling

Precis som hos yngre kvinnor bör uppföljningen avgöras utifrån tumörens allvarlighetsgrad, den givna postoperativa behandlingen och kvinnans övriga hälsotillstånd.

Vid låg risk för återfall räcker det i de flesta fall med årliga mammografikontroller i kombination med möjlighet att kontakta bröstsjuksköterska vid behov. Mammografikont[illegible]d fördel via de kallelsesystem som redan finns på landets mammografienheter.[illegible] mammografihälsokontrollerna upphör senast vid 74 års ålder måste därefter[illegible] sökas.

Vid tumörer med större risk för återfall är det rimligt med kliniska kon[illegible]ned årliga mammografikontroller i 5 år.

REMISSVERSION

KAPITEL 18

Behandling av metastaserad sjukdom

Övergripande rekommendationer för metastaserad bröstcancer (M

- Genomför adekvat radiologi för stadieindelning, verifiera och karaktäri ar god se 18.2.
- I första hand bör patienter med MBC behandlas inom kliniska s l enligt detta nationella evidensbaserade vårdprogram (A).
- Behandlingarna ska ges med bästa möjliga palliation s l säga med syfte att förlänga överlevnaden och samtidigt ge en go .
- För patienter med verifierat ER-positiva tumö ng förstahandsvalet (undantaget aggressiva återfall/speciellt i viscerala organ ”visceral kris”) så länge patienten har objektiv nytta av den och inte drabl kningar (A). CDK 4/6-hämmare ger tydliga och kliniskt menin vseende progressionsfri överlevnad samt överlevnadsvir ektive fulvestrant) hos pre-/postmenopausala kvinnor (A),
- För cytostatikabehandling gäller nål. Tidigare studier påtalar vikten av långvarig, kontinuerlig beha d kort och intermittent behandling (A) var god se 18.4.
- Val av cytostatikabehar aserad bröstcancer ska baseras på ålder, eventuellt tidigare given tilläg msutbredning, samsjuklighet och tid i relation till primärt ir
- I första h dling med ett cytostatikum i taget. Kombina övervägas vid akut hotande visceral metastasering (A).
- Fö bositiv metastaserad bröstcancer ska HER2-blockerande läke- me allmänhet i kombination med cytostatikabehandling; vid första lin mbinationen av trastuzumab och pertuzumab; ge behandlingen erväger i relation till eventuella biverkningar (A/B), var god se 18.5.
- -HER2-behandling bör absolut användas utnyttjande de godkända ; trastuzumab-emtansin rekommenderas i allmänhet för andra linjen (B) eller i om det inte har använts förut (B), och vid senare linjer kan man utnyttja + lapatinib (B), lapatinib + kapecitabin (B) eller olika cytostatika (vinorelbin, kapecitabin, platinumsalter med flera) i kombination med trastuzumab (B/C), var god se 18.5.
- Vid trippelnegativ bröstcancer ger 1:a linjens immunologisk behandling med atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel en signifikant förbättrad överlevnad med 7 månader hos patienter med PD-L1 positivitet på immunceller i jämförelse med enbart nab-paklitaxel och rekommenderas som första linjens behandling vid PD-L1-uttryck ≥ 1 % (B).

REMISSVERSION

- Hos patienter med germline BRCA-mutation rekommenderas behandling med PARP-hämmare för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi (B).

18.1 Bakgrund

Sedan åtskilliga år har antalet avlidna av bröstcancer i Sverige legat på 1 400–1 500 per år, och av dem har nästan alla haft metastaserad sjukdom. Systemiska återfall med fjärrmetastaser anses med konventionella behandlingsmodaliteter i allmänhet vara en icke-kurabel sjukdom. Dödligheten har dock sedan början av 1980-talet minskat från cirka 30 per 100 000 kvinn a 20 per 100 000 år 2012 (Källa: Socialstyrelsen Dödsorsaker i Sverige 2012) [6].

Minskningen anses bero på införandet av tilläggsbehandlingar och hälsound mammografi. Retrospektiva studier visar att medianöverlevnaden, från 70–80, ökat från 21 till 43 månader [1085]. Införandet av cytostatika anses medianöverlevnaden för metastaserad bröstcancer (MBC) med c perioden innan cytostatikabehandling användes [1086]. Tillägg a es ge ytterligare några månader förlängd överlevnad [259].

I en fransk registerstudie av patienter med primärt g [1087] analyserades överlevnad i två tidskohorter: 1987–1993 samt 1994– både taxaner och moderna AI. Total överlevnad var i median 2 den tidigare respektive senare kohorten, och 5-årsöverlevnaden ökad rt sett hela effekten låg hos den ER-positiva gruppen, vars media 5 månader över tid, medan ER-negativa hade en medianöverlevn båda perioderna [1087].

I en populationsbaserad kohort från S de ungefär 5 500 patienter med MBC fram till 2004 såg man att öv t förbättrades för dem yngre än 60, sannolikt beroende på att de behandlats mer 1088]. I en systematisk översikt [1089] som omfattade 13 000 patienter m ostatikastudier under åren 1999–2009 visade man att medianöverlevnaden ktive studie var cirka 22 månader. Patienter med HER2-positiv M med trastuzumab visade den längsta medianöverlevn

18.2 Utredning

Anam

- us tas på samtliga patienter.

- Blodstatus (Hb, leukocyter och trombocyter), serumkemi (Na, K, kreatinin, Ca, albumin) samt levervärden (LD, ALAT, ASAT, ALP och bilirubin).
- Tumörmarkör CA 15-3 kan användas som hjälp vid utvärdering av MBC som inte går att utvärdera bildmässigt.

Bilddiagnostik

- I bilddiagnostiken utgör DT thorax och DT buk förstahandsvalet. Skelettskintigrafi med SPECT eller SPECT/DT rekommenderas som screeningundersökning för att upptäcka

REMISSVERSION

skelettmetastaser. Eventuella misstänkta fynd bör undersökas vidare med röntgen (DT) eller magnetkameraundersökning.

- DT eller MRT av hjärnan utförs vid misstanke om hjärnmetastas, speciellt hög är risken för patienter med TNBC och HER-2-positiv sjukdom.
- PET-DT ska inte användas rutinmässigt för stadieindelning av bröstcancer utan bör användas då DT, MRT och ultraljud ger motsägelsefulla eller tveksamma resultat. PET-DT med de standardmässigt använda tracers såsom 18 FDG kan dock inte skilja på en inflammatorisk process eller annan malignitet.
- Remissionsbedömning bör ske i enlighet med RECIST:s riktlinjer (A).

Biopsi

- Biopsi bör i princip alltid genomföras vid kliniskt radiologisk påvisad
- Biopsi ska genomföras vid ett isolerat återfall eller hos en patien et.
- Markörstatus (ER, PR och HER2) bör fastställas i metastas er som speciellt ER och PR visar förändrat uttryck mellan pr mör.
- Man bör ha etablerade rutiner med teamsamverkan m gi/cytologi. Om man inte har detta etablerat bör patienten remitte psiförfarandet kan vara associerat med allvarlig risk.

Förutom anamnes och klinisk undersökning l metastaserad bröstcancer undersökas med blodprover som åtmi (Hb, vita blodkroppar och trombocyter), serumkemi (Na, K, krea t levervärden (LD, ALAT, ASAT, ALP och bilirubin).

Tumörmarkören CA 15-3 kan vara bättre kunna utvärdera behandlingseffekten vid bildmässigt icke-mätbar sj pel malign pleuraeffusion eller sklerotisk skelettmetastasering.

Bilddiagnostiken bör i fö a DT thorax och DT buk vilket även ger möjlighet att bedöma central ud eller MRT kan ses som alternativa metoder att undersöka buk

Skelettsk n screeningundersökning av skelettet och ska helst utföras med SPECT- upptaget kan visualiseras i 3D. Så kallad hybrid-SPECT/DT ökar tillf tersom det radiologiska fyndet (DT) kan korreleras med isc eller SPECT/DT-undersökning med fynd som vid multipel sk es diagnostiskt, medan enstaka eller oklara upptag som kan orsakas av m med röntgen/MRT.

M lersökning av skelettet kan påvisa metastaser då skintigrafi eller röntgen ger oklart resultat [496, 1090, 1091].

DT eller MRT av hjärnan utförs vid klinisk misstanke om hjärnmetastaser. Patienter med trippelnegativ och HER2-positiv bröstcancer har en större risk att utveckla CNS-metastasering [496, 1090].

PET-DT ska inte användas rutinmässigt vid stadieindelning av bröstcancer utan bör användas då DT, MRT och ultraljud ger motsägelsefulla eller tveksamma resultat. PET-DT är också motiverat då man önskar säkerställa att det enbart rör sig om ett lokoregionalt återfall eller en isolerad fjärrmetastas inför försök till en lokalt radikal behandling [496, 1090].

REMISSVERSION

Biopsi av metastaser bör utföras rutinmässigt för att verifiera MBC och för att utesluta annan malignitet eller godartad sjukdom [1092]. Analysen av markörer ska utföras på vävnadsmaterialet eftersom förändrat ER-/PR-status jämfört med primärtumören förekommer i upp till en tredjedel av fallen samt upp till 20 % för HER2 [113, 1092-1094], vilket leder till förändrad handläggning av var 6–7:e patient [111, 113, 114, 841, 1092, 1094]. Det är förstås rimligt att avstå från biopsi för patienter med betydande samsjuklighet där de eventuella vinsterna med vävnadsanalys inte bedöms överstiga riskerna. Biopsi ska dock givetvis i princip alltid genomföras för dem som har ett isolerat återfall eller anamnes på en annan malignitet utöver bröstcancer.

18.3 Endokrin behandling

Sammanfattning

- Vid första återfallet av verifierat endokrint känslig bröstcancer h[illegible] kvinnor är förstalinjesbehandlingen i allmänhet en AI (++[illegible]en icke-steroidal AI och CDK 4/6-hämmare (abemaciklib, palboc[illegible]r signifikant längre progressionsfri och total överlevnad än AI enba[illegible]
- Kombinationen fulvestrant och CDK 4/6 (abemacikli[illegible]bociklib) ger längre progressionsfri överlevnad än fulvestrant (++[illegible]ant total överlevnadsvinst är påvisad (abemaciclib, ribociclib) (++[illegible])
- För patienter som har nytta av endokrin[illegible]injers behandling prövas: TAM, AI (anastrozol, letrozol o[illegible] gestagener (megestrolacetat och medroxiprogesteron) (+++[illegible])
- Om man väljer att ge fulvestran[illegible]500 mg intramuskulärt (++++).
- Postmenopausala kvinnor sc[illegible]at efter icke-steroidal AI kan behandlas med examestan i kombination m[illegible]sst stöd finns även för kombinationen TAM + everolimus eller fulve[illegible]nus (+++).
- För premenopausa[illegible]ll i hormonreceptorpositiv bröstcancer är TAM + LHRH-ar[illegible]v. Om patienten redan behandlats med TAM kan man ge AI i kc[illegible]; (++++). Tillägg av CDK 4/6-hämmare (ribociclib) ger en signifil[illegible]vnad (+++).
- Hc[illegible]d ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer med PIK3CA-mu[illegible]å tidigare behandling med aromatashämmare, ger tillägget av PI[illegible]ll fulvestrant en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad [illegible] jämförelse med enbart fulvestrant (11,0 månader vs 5,7 månader) [illegible] 18.3.4.

REMISSVERSION

Rekommendationer för endokrin behandling

- Endokrin behandling ska endast användas till patienter med verifierat receptorpositiva tumörer (A).
- För patienter med verifierat ER-positiva tumörer är endokrin behandling förstahandsvalet (undantaget aggressiva återfall/speciellt i viscerala organ ”visceral kris” där rekommendationen är cytostatikabehandling enligt avnistt 18.4) (A).

Första linjens behandling:

- Postmenopausala kvinnor bör få AI (anastrozol eller letrozol) (A). Till -hämmare bör ges som första linjens behandling till alla patienter som pliga för kombinationsbehandling (A).
- Premenopausala kvinnor bör få ooforektomi (medicinsk, radiol kombinerad med TAM eller AI om patienten redan behan av CDK 4/6 till ooforektomi plus TAM eller AI bör ges till a a kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer som bedöms vara kombinationsbehandling (B).
- Hos patienter med hormonreceptorpositiv br lt cytostatikabehandling som första linjens behar en bra behandlingseffekt men avbryter behandlingen på grund av överväga underhållsbehandling med endokrin bel

Andra linjens behandling:

- Patienter som fått AI som f ling bör få fulvestrant i kombination med CDK 4/6-hämmare (A). TA estrant kan också vara ett alternativ om CDK 4/6-hämmare inte ans).
- Hos patienter med ch sjukdomsprogress efter endokrinbehandling i monoterapi bör m estrant i kombination med alpelisib (B). Val av behandlin nare och alpelisib för den patientgruppen bör baseras på biverknin d tolerabilitet (C).
- Patienter i första linjens behandling bör få AI (A).

Tredj

- gare fått AI och TAM bör få fulvestrant i första hand (A). n också vara ett alternativ i senare linjer.
- ller andra linjens behandling innehållit en icke-steroidal AI kan exemestan i n med everolimus ses som ytterligare ett alternativ i tredje linjens situation. Denna kombination har dock betydligt mer biverkningar än endokrin behandling enbart, bland annat stomatit och risk för pneumonit (B). Det finns visst stöd för att kombinera everolimus med TAM eller fulvestrant om någon av dessa endokrina behandlingar inte är givna tidigare (B).

REMISSVERSION

18.3.1 Allmänna principer

En allmän princip är att patienter med hormonkänsliga återfall i första hand bör erbjudas endokrin behandling. Den principen baseras på en metaanalys av 6 randomiserade studier (692 patienter) [1095] samt på så kallad ”real-world”-data [1096-1098] där man inte ser någon skillnad avseende progressionsfri eller total överlevnad mellan cytostatika och endokrin behandling, medan endokrinbehandlingen ger en lägre risk för toxicitet.

För patienter med receptorpositiva återfall ansåg man tidigare att TAM var förstalinjespreparat. Flera randomiserade studier som har publicerats visar att tiden till sjukdomsprogression är längre för dem som behandlas med AI än för dem som fått TAM i första linjens b[illegible] 1102]. De enskilda studierna har inte kunnat visa någon överlevnadsvinst, m[illegible]ys av tredje generationens AI och aromatasinaktivatorer (vorozol, letrozol, exeme[illegible]ol), jämfört med TAM, gav AI en förbättrad total överlevnad motsvarande[illegible] (95 % KI 0,82–0,93) [1103]. Dessa data innebär att AI är första linjens[illegible] receptorpositivt återfall hos postmenopausala kvinnor.

För postmenopausala patienter med ER-positiv MBC som t[illegible]dra linjens behandling en AI (anastrozol, letrozol) eller aromatasinaktiv[illegible]. I en sammanslagen analys av två separata anastrozolstudier där kontrollarmarna[illegible]olacetat och där patienterna tidigare sviktat på TAM, var medianöver[illegible]der i megestrolacetatgruppen och 26,7 månader i a[illegible]25) [1104].

Även för letrozol finns det två randomiserade[illegible]on [1105, 1106] där den först publicerade studien visade en signifika[illegible]försämring med letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat [1[illegible]en, trearmad med 602 patienter, var 0,5 mg letrozol signifikant bättre än m[illegible]ällde tiden till progression, 6 månader jämfört med 3 månader[illegible]n megestrolacetat var i denna studie inte sämre än letrozol 2,5 mg [1105].

Exemestan i dosen 25 m[illegible]med megestrolacetat [1107] med en signifikant (p = 0,037) förlängd tid[illegible]förlängd överlevnad (p = 0,039) för exemestan jämfört med m[illegible]

För patienter sc[illegible]h icke-steroidal AI (anastrozol/letrozol) är exemestan ett möjligt alternati[illegible]dier har visat en varierande remissionsfrekvens 0–20. En remissio[illegible]% uppnåddes med exemestan i kombination med placebo (n = 239[illegible]s 3-studie där tiden till försämring av sjukdomen var 2,8 mån[illegible]. Annan möjlighet är behandling med progesteronpreparat av typen m[illegible]droxiprogesteron som tredje linjens behandling.

Fu[illegible]rent antiöstrogen som kan användas vid postmenopausal bröstcancer. I tidigare st[illegible]dosen 250 mg intramuskulärt var 4:e vecka. Två randomiserade studier har sa[illegible] denna dosnivå av fulvestrant jämfördes med anastrozol som andra linjens behandling för totalt 851 patienter med metastaserad bröstcancer [1110]. Resultaten var likvärdiga med en överlevnad på cirka 27 månader i båda grupperna. Man noterade signifikant mindre besvär av ledbiverkningar med fulvestrant jämfört med anastrozol (p = 0,0234). Fulvestrant 250 mg var 4:e vecka har också jämförts med TAM som första linjens behandling. Tiden till sjukdomsprogression var 6,8 månader för fulvestrant och 8,3 månader för TAM (HR 1,18, 95 % KI 0,98–1,44, p = 0,088) [1111]. Remissionsfrekvensen var drygt 30 % i båda grupperna.

Fulvestrant ges numera i dosen 500 mg intramuskulärt var 4:e vecka, vilket visats vara effektivare än 250 mg var 4:e vecka i en randomiserad studie [1112]. Studien rekryterade 736 kvinnor med ER-positiv MBC i första och andra linjens situation. Den högre dosen gav signifikant längre tid till progression med 6,5 versus 5,5 månader (HR 0,80, 95 % KI 0,68–0,94).

Fulvestrant 500 mg intramuskulärt var 4:e vecka som första linjens behandling har jämförts med anastrozol i en randomiserad fas 2-studie [1113]. Studiens primära effektvariabel clinical benefit rate (CBR) visade ingen skillnad (36 vs 35,5 %), medan tiden till progression var signifikant längre med fulvestrant 500 mg var 4:e vecka. Denna studie har nyligen uppdaterats med avseende på total överlevnad, en analys som utföll med fördel fulvestrant, 54 mot 48 må[illegible] riskkvot på 0,7 (0,50–0,98) [1114]. Analysen har dock svagheter, dels var int[illegible] överlevnadsanalysen förhandsbestämd, dels deltog inte 35/205 patienter i d[illegible]m föregick analysen [1114]. En konfirmerande fas 3-studie (FALCON) randon[illegible]nor mellan antingen fulvestrant 500 mg intramuskulärt var 4:e vecka, eller [illegible]en peroralt [1115] som första linjens behandling vid ER-positiv metastase[illegible] Progressionsfri överlevnad var 2,8 månader längre för kvinnor s[illegible]d fulvestrant jämfört med anastrozol, riskkvot 0,80 (0,64–0,9999, p = 0,04[illegible]unde inte ännu beräknas. Det var fler patienter som drabbades av leds[illegible]ingar bland dem som fick fulvestrant [1115].

Den så kallade FACT-studien som leddes från Sveri[illegible]ant + anastrozol med enbart anastrozol som första linjens behandli[illegible]BC [1116]. I studien användes fulvestrant 500 mg som initial laddr[illegible]ållsdos på 250 mg var 4:e vecka. Huvudfyndet var att kombinati[illegible]anastrozol enbart. Ytterligare en studie med samma frågeställning [1[illegible]: fulvestrant + anastrozol var mer effektivt än anastrozol enbart. Trots a[illegible]ens patienter korsades över till fulvestrant vid progression var der[illegible]den bättre för dem som randomiserats till fulvestrant + anastrozol, 47,7 mån[illegible]41,3 månader för anastrozol enbart (HR 0,81, 95 % KI 0,65–1,00[illegible]sultatet i den nordamerikanska studien kan möjligen förklaras av att[illegible]ade primärt metastatisk sjukdom (jämfört med 13 % i FACT), [illegible]dokrin behandling (jämfört med 68 % i FACT) och 1/3 hade fått postop[illegible]ing (jämfört med 45 % i FACT); sammantaget var patienterna i SW[illegible]förbehandlade.

För pren[illegible]värdet av LHRH-analogbehandling klarlagts i en metaanalys av 4 randon[illegible]lt 506 patienter med MBC [1118]. Man jämförde LHRH-analog enbart jä[illegible]TAM, och kombinationen visade en signifikant överlevnadsvinst m[illegible]% KI 0,63–0,96). Även den progressionsfria överlevnaden var bättre med kc[illegible]) (95 % KI 0,58–0,85) [1118]. Patienter vars cancer svarar på kc[illegible]ndlingen kan som alternativ till LHRH-analog erbjudas kirurgisk ooforektomi.

Ei[illegible]: användas vid pre- eller perimenopausal bröstcancer eftersom de inte sänker de perifera östrogennivåerna på samma sätt som hos postmenopausala kvinnor. Om AI ges till premenopausala kvinnor ska det vara i kombination med LHRH-analog eller kirurgisk ooforektomi enligt ovan. Den formella evidensen för AI och LHRH-analog vid metastaserad sjukdom är mycket sparsam. I en liten fas 2-studie gavs goserelin plus anastrozol till 16 premenopausala kvinnor som progredierat på goserelin plus TAM [1119]. 75 % av kvinnorna uppnådde objektiv respons eller stabil sjukdom i minst 6 månader, och effektdurationen i median var mer än 17 månader.

REMISSVERSION

Om man väljer cytostatikabehandling som första linjens behandling hos patienter med ER-positiv bröstcancer och vid bra behandlingseffekt som behöver avbrytas på grund av biverkningar, kan man överväga underhållsbehandling med endokrin behandling. Den behandlingsstrategin har inte testats i någon randomiserad studie med modern behandling men det finns viss evidens från observationella studier där man ser en förbättrad progressionsfri överlevnad i jämförelse med icke-underhållsbehandling [1120]. Med tanke på att endokrin behandling oftast är vältolererad, är underhållsbehandling med endokrin behandling efter cytostatika ett tänkbart alternativ.

18.3.2 Endokrin behandling kombinerat med CDK 4/6-hämmare

Cyklinberoende kinaser har en nyckelroll i att driva cellen vidare till celldelni
CDK 4/6 är knutet till övergången mellan G1- och S-fas. Genom utveckling
ribociklib och andra selektiva CDK 4/6-hämmare har den medicinska
bröstcancer fått viktiga tillskott. Värdet av palbociklib som tillägg till fö
behandling letrozol har undersökts i en randomiserad fas 2-studie
[1121]. Palbociklib gavs i dosen 125 mg dagligen peroralt i 3 vec
Studien innehöll 2 konsekutiva kohorter där kohort 1 utgjor
positivitet och HER2-negativitet. Kohort 2 innehöll dessuto
och/eller bortfall av p16. Effekten av tillägg av palbo
överlevnad visade 0,3 i kohort 1 och 0,5 i kohort 2. I
signifikant förlängning av progressionsfri öve
jämfört med 10 månader för letrozol enbart,
R på 0,49 [1121].

Denna randomiserade fas 2-studie har
[1122]. Det föreligger i den presentationen ingen p
en (HR 0,897, 95 % KI 0,623–1,294, p = 0,281) [1122, 1123].

Data från ovanstående fas 2-studie
apitulerade i en placebokontrollerad och randomiserad fas 3-studie ho
ausala patienter med ER-positiv sjukdom. Medianen för den progr
en var 24,8 månader i palbociklib-gruppen medan den var 14,5 må
gruppen i första linjens behandling (HR 0,58, 95 % KI 0,46–0,72, p <
symtomatisk grad 3–4 neutropeni noterades hos 66,4 % i kombinationsa
l-placeboarmen); febril neutropeni rapporterades hos 1,8 % i gruppen som
rozol.

I en stud
ociklib testades mot fulvestrant + placebo i andra linjens situation
rlängd progressionsfri överlevnad [1125]. Den vanligaste bi
penі, 65 % mot 1 % till nackdel för palbociklib-tillägget, däremot ingen sk
pen feber, 0,6 % i båda armarna. Studien har nyligen presenterat öv
medianuppföljning på 73,3 månader där man ser en kliniskt signifikant fö
ad med kombinationen (34,8 månader vs 28,0 månader, HR 0,81, 95 % KI 0,
opulationen [1126]. I en pre-definierad subgruppsanalys med enbart patienter som ansågs ha hormonkänslig sjukdom (> 24 månaders postoperativ endokrin behandling eller klinisk remission vid 1:a linjens endokrin behandling) kunde man dock visa en signifikant förbättrad överlevnad med 10-månaders vinst (HR 0,72, 95 % KI 0,55–0,94).

Ribociklib är en annan CDK 4/6-hämmare som tillsammans med letrozol har jämförts med letrozol och placebo som första linjens behandling i en randomiserad placebokontrollerad studie som inkluderade 668 kvinnor med ER-positiv och HER2-negativ MBC [1127]. Den primära effektvariabeln som var progressionsfri överlevnad utföll positivt med en HR på 0,56 (95 % KI 0,43–0,72). Vid 18 månader var överlevnaden utan progression 63 % respektive 42 % till fördel

för letrozol + ribociklib. Data för total överlevnad var ännu inte mogna vid 2:a interimsanalys med det finns en numerisk fördel till letrozol + ribociclib (50 vs. 66 dödsfall, HR: 0,746, 95 % KI: 0,517-1,078) [1128]. Neutropeni grad 3–4 förekom hos 59 % hos de som fått letrozol + ribociklib, mot 1 % hos de som fått letrozol + placebo [1127]. Ribociklib har även studerats i en annan placebokontrollerad fas 3-studie tillsammans med fulvestrant som första och andra linjens behandling hos postmenopausala kvinnor med ER positiv och HER2 negativ MBC (n= 726) [1129]. Vid en uppföljningstid av 42 månader var 58 % av patienterna i kombinationsarmen i livet jämfört med 46 % i kontrollarmen. Denna signifikanta förlängning av överlevnaden uppfyllde studiens sekundära effektmått vid en i förväg specificerad interims analys (median OS ej uppnådd vs. 40,0 månader; HR=0,724 95 % KI 0,568–0,924 p=0. 00455). Även PFS [illegible] patienter som fick ribociklib i kombination med fulvestrant (HR=0,587 95 % [illegible]). I en uppdaterad analys (medianuppföljningstid på 56,3 månader) kunde man [illegible] (53,7 vs. 41,5 månader; HR 0,73; 95 % KI: 0,59-0,90). OS-vinsten var [illegible] inklusive patienter med levermetastaser, patienter med minst 3 metasta[illegible] endokrinresistens sjukdom [1130].

Ribociklib är för närvarande den enda CDK 4/6-hämmare s[illegible] premenopausala kvinnor i en dedikerat randomiserad studie [illegible] 672 patienter. I studien fick alla patienter LHRH-analog med antingen TAM [illegible] AI och blev randomiserade mellan ribociklib eller placebo. Den p[illegible] rlevnaden förlängdes från 13,0 månader i placeboarmen till 23,8 månader i rib[illegible] [55, 95 % KI 0,44–0,69) [1131]. I en prespecifierad interimanalys av öv[illegible]2 händelser kunde man se en signifikant förbättrad total överlevnad [illegible] en absolut skillnad i 4-årsöverlevnad på 24,2 % (70,2 % vs 4[illegible] KI 0,54–0,95) [1132]. Ytterligare en CDK 4/6-hämmare, abemaciklib, är s[illegible] a och andra linjens behandling. I en andra linjens placebokontrollerad s[illegible] patienter behandlades efter återfall inom 12 månader efter postoperativ beh[illegible] äga första linjen) randomiserades 669 patienter mellan abemaciklib [illegible] espektive enbart fulvestrant för den metastatiska situationen. Den progressi[illegible] n förbättrades signifikant till 16,4 månader för kombinationen jämfört [illegible] (HR 0,553, 95 % KI 0,49–0,681, p < 0,001). Abemaciklibarm [illegible] diarrébiverkningar, 86,4 % jämfört med 24,7 %. Neutropenifrek[illegible] us 4 %; denna CDK 4/6-hämmare har alltså en annorlunda biverkningsprof[illegible] iklib och ribociklib [1133]. I en nyligen publicerad interimsa[illegible] erlevnaden kunde man se en signifikant överlevnadsvinst på 9,4 månader[illegible] + fulvestrant (median överlevnad 46,7 vs. 37,3 månader, HR: 0,675, 95[illegible] –[illegible]34]. I en första linjens studie randomiserades 493 patienter m[illegible] ch abemaciklib eller icke-steroid AI och placebo, och man noterade en sig[illegible] ssionsfri överlevnad med abemaciklib (28,2 månader vs 14,8 månader, H[illegible] 0,42–0,70). Problemet med höga diarréfrekvenser fanns i den studien i ab[illegible] (82,3 % alla grader, 9,5 % grad 3–4) [1135].

Det finns inga direkt jämförande studier bland de olika CDK 4/6 hämmare. I en network meta-analys kunde man inte se någon signifikant skillnad avseende progressionsfri överlevnad bland de olika CDK 4/6 hämmare utan tillägg av CDK 4/6 hämmare till antingen AI eller fulvestrant förbättrade progressionfri överlevnad i jämförelse med enbart AI eller fulvestrant oavsett typ av CDK 4/6 hämmare eller patient karakteristiska [1136].

En meta-analys av randomiserade data från alla tre tillgängliga CDK 4/6-hämmare kunde bekräfta att kombinationsbehandling leder till en statistiskt signifikant och kliniskt meninfull förbättring på antal objektiva responser, progressionsfri- samt total överlevnad. Tilläggseffekten

kunde bekräftas för olika subgrupper inklusive premenopausala kvinnor, patienter med viscerala metastaser, patienter med enbart skelettmetastaser, äldre patienter. Som förväntad var risken för biverkningar större med kombinationsbehandling [1137].

Det finns än så länge data från 2 randomiserade studier som jämför kombination av CDK 4/6 hämmare med endokrinbehandling och cytostatika med någorlunda motstridiga resultat. I fas 2 Young-PEARL studie randomiserade man premenopausala kvinnor med MBC till antingen exemestan plus GnRH-analog plus palbociclib eller capecitabin. Efter a medianuppföljning på 17 månader kunde man se en signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad för palbociclib-armen med 20,1 vs. 14,4 månader (HR: 0,659, 95 % KI 0,437–0,994) [1138]. I fas 3 randomiserade man 601 postmenopausala kvinnor med MBC till antingen e funvestrant plus palbociclib eller till capecitabin [1139]. Man kunde inte se n skillnad avseende progressionsfri överlevnad mellan armarna. I en indirekt j CDK 4/6 hämmare och cytostatika genom en network metaanalys ku finns någon cytostatikabehandling som har större chans att leda till bät överlevnad jämfört med CDK 4/6 hämmare [1140]. I Sverige p (PASIPHAE) som randomiserar patienter med metastastisk ER+/HER- brö dierat på endokrin terapi mellan antingen fulvestrant plus palbociclib log för premenopausala patienter) eller capecitabin. Studien har ett us och syftar till att jämföra PFS och livskvalitet mellan armarna men äv tiva markörer för val mellan dessa två behandlingsalternativ.

Alla tre CDK 4/6-hämmare är godkända av E ut om generell subvention av TLV i kombination med både letrozol ka godkännandet av dessa läkemedel, både i kombination med le ant, kräver tillägg av LHRH-analog (ooforektomi) om behandling ges till p ala kvinnor.

En explorativ retrospektiv analys a dier behöver diskuteras här, eftersom om resultat konfirmeras i prospe mer det att påverka behandlingsstrategier kring CDK 4/6-hämmare. I den a man effekten av aromatashämmare respektive fulvestrant hos patienter rmutationer respektive inga påvisade mutationer som kunde påvi studien (Study of Faslodex versus Exemestane with or without Arimid PALOMA 3-studien [1142]. Östrogenrecept n i plasma var 39 % i SoFEA-studien och 25,3 % i PALOM ktligen ingår relativt få individer, uppdelat på respektive behandli erhetsfaktor.

Man not av fulvestrant var väsentligen bättre än för examestan avseende den pr naden hos de med mutationer (HR 0,52, 95 % KI 0,3–0,92, p = 0,02), m e hade påvisade östrogenreceptormutationer i plasma inte visade någon sk examestan respektive fulvestrant. I kombinationen av fulvestrant med eller ut rbättrades den progressionsfria överlevnaden på ett likvärdigt sätt oavsett om mutationer förelåg eller inte [1143].

Sammanfattningsvis finns alltså tydlig biologisk rational varför palbociklib-fulvestrant-kombinationen i vissa situationer synes vara en tydligt bättre kombination än när en CDK 4/6-hämmare kombineras med en aromatashämmare. Man riskerar för dessa individer med mutationer (29–39 % av antalet patienter) att få en suboptimal effekt av palbociklib om man kombinerar med en aromatashämmare [1143]. Den hypotesen testas nu i en prospektiv randomiserad studie (PADA-1). Nyligen har dock publicerat en randomiserad fas II studie (486 patienter) som jämförde letrozol-palbociklib med fulvestrant-palbociklib som 1:a linjens

behandling hos 486 patienter med spridd hormonreceptor positiv bröstcancer utan att ta hänsyn till östrogenreceptormutationer och kunde inte visa någon skillnad på varken progressionsfri eller total överlevnad för någon av armar [1144].

18.3.3 Endokrin behandling kombinerat med mTOR-hämmande läkemedel

En annan möjlighet till endokrint baserad behandling är att kombinera endokrin behandling med everolimus som är en mTOR-hämmare. Everolimus är ett peroralt läkemedel som hämmar PI3K/AKT-signalvägen [1145, 1146].

Denna hypotes har fått stöd i kliniska studier, där den största inkluderade 72 ER-positiv MBC som hade progredierat på anastrozol eller letrozol [1109]. Patie randomiserades i förhållandet 2:1 mellan exemestan + everolimus och Tiden till försämring var primär effektvariabel, och för exemestan + ev 9 månader jämfört med 2,8 månader för exemestan + placebo (H 35–0,54) enligt en lokal radiologisk bedömning. Skillnaden vid en central gra der var något mer markerad, 6,5 respektive 4,1 månader. I studien framko nsbehandlingen gav mer biverkningar; grad 3–4 av stomatit, anemi, dyspné, hype och pneumonit var samtliga mer vanliga i samband med everolimusbeha kombinationen testades också i jämförelse med enbart everolimus elle serad studie som inkluderade 309 patienter [1147]. Progression re för exemestan + everolimus jämfört med enbart everol der; HR 0,74, 95 % KI 0,57–0,97) och det noterades en nume t signifikant skillnad till fördel för kapecitabin i jämförelse med exemesta ånader vs 8,4 månader, HR 1,16, 95 % KI 0,52–0,84). Det fanns fle med kombinationen än med kapecitabin.

Everolimus har även kombin en randomiserad fas 2-studie med TAM enbart i kontrollarmen [1148]. St kvinnor som alla hade fått tidigare behandling med AI. Den primär gränssignifikant med 61 % och 42 % i everolimus + TAM respektive till försämring och den totala överlevnaden var bättre bland dem med med riskkvoten för tid till progression 0,54 (95 % KI 0,36–0,81) sam erlevnad 0,45 (95 % KI 0,25–0,81) [1148]. Liknande resultat noterade rad randomiserad studie där 131 patienter med AI-resistent metastas ngen fulvestrant + everolimus eller enbart fulvestrant [1149]. D levnaden, som var studiens primära effektmått, förbättrades med kc en med 5,3 månader (10,3 månader versus 5,1 månader, HR 0,61, 95 % K äntat fick patienter med kombinationen flera biverkningar av grad 3–4 i fo och pneumonit.

18.3.4 Endokrin behandling kombinerat med PI3K-hämmare

PI3K är enzymer som aktiverar den PI3K/AKT/mTOR-signaleringsväg som är associerad med ökad cellprofileration och cellöverlevnad. Klass I PI3K-enzymer har 4 katalytiska isoformer, nämligen α, β, γ och δ. PIK3CA-genen kodar den katalytiska isoformen α av klass I PI3K-enzymer. Aktiverande somatiska mutationer av PIK3CA-genen inducerar PI3K-enzymer, vilket i sin tur leder till en överaktivering av PI3K/AKT/mTOR-signaleringsvägen.

Aktiverande mutationer i PIK3CA-genen förekommer hos cirka 40 % av alla patienter med avancerad hormonreceptorpositiv bröstcancer och är kopplade till sämre prognos [1150, 1151].

Pan-PI3K-hämmaren (som hämmar alla 4 katalytiska isoformer av PI3K) buparlisib har studerats i en randomiserad fas 3-studie, där 432 patienter med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ metastaserad bröstcancer efter progression på antihormonell behandling och mTOR-hämmare blev randomiserade till antingen buparlisib plus fulvestrant, eller enbart fulvestrant [1152]. Tillägget ledde till en statistiskt signifikant med kliniskt blygsam förlängd progressionsfri överlevnad (3,9 vs 1,8 månader; HR 0,67, 95 % KI 0,53–0,84) och en oacceptabel ökning av grad 3–4-toxiciteter inklusive stegring av transaminaser, hyperglykemi och hypert[illegible]riska komplikationer (ångest, depression och suicidförsök).

Taselisib är en till PI3K-hämmare som hämmar alla isoformer förutom β oc[illegible]r β-sparing-hämmare. I en randomiserad fas 3-studie, randomiserade man [illegible] hormonreceptorpositiv, HER2-negativ och PIK3CA-muterad metasta[illegible] hade progredierat på tidigare behandling med aromatashämmare [illegible] fulvestrant, eller placebo plus fulvestrant [1153]. Progressionsfri[illegible]gdes med 2 månader (7,4 vs 5,4 månader, HR 0,70) och objektiva respo[illegible]gruppen vs 11,9 % i placebogruppen. De vanligaste grad 3–4-biverkning[illegible]uppen var diarréer (12 %), hyperglykemi (10 %) och kolit (3 %), och fle[illegible]ppen var tvungna att avbryta behandlingen på grund av biverkningar (17 %[illegible]rens konklusion var att talselisib inte har någon klinisk nytta med tanl[illegible]n biverkningsprofilen.

Alpelisib är den första PI3K-hämmare speci[illegible]α som har testats i en randomiserad fas 3-studie, SOLAR-1 [illegible]lien inkluderades 572 patienter med hormonreceptorpositiv, HER2-negati[illegible]ncer som hade fått återfall eller progression på tidigare behandling m[illegible]atienterna stratifierades beroende på PIK3CA-mutationsstatus, och det [illegible] med PIK3CA-mutation. Efter stratifiering randomiserade man patienter[illegible]estrant plus alpelisib, eller fulvestrant plus placebo. I PIK3CA-mutationskohorte[illegible]progressionsfria överlevnaden i alpelisibgruppen med 5,3 månader (11,0 v[illegible],65, 95 % KI 0,50–0,85). Flera patienter i alpelisibgruppe[illegible]gar inklusive hyperglykemi (36,6 % vs 0,7 %), hudutslag (9,9 % vs 0,3 %[illegible]vs 0,3 %). Biverkningarna ledde till behandlingsavbrott hos 25 % av patient[illegible]n. I slutliga analysen avseende överlevnad i PIK3CA-muterad [illegible] numerisk skillnad på OS (39,3 vs. 31,4 månader) som inte nådde st[illegible],86; 95 % KI: 0,64-1,15) medan mediantid till initiering av cytostatil[illegible]men (23,3 vs. 14,8 månader; HR 0,72; 95 % KI: 0,54-0,95) [1[illegible]

D[illegible]EMA godkännande av alpelisib i kombination med fulvestrant hos pa[illegible]-positiv, PIK3CA-muterad bröstcancer efter sjukdomsprogress på en[illegible]ng i monoterapi. Man begränsar, således, användning av alpelisib till patienter som inte har tidigare fått behandling med CDK 4/6-hämmare. Den begränsingen baseras på att det endast fanns 20 patienter i SOLAR-1 studie som hade fått CDK4/6-hämmare innan inklusion i studie. Det finns data från en fas II studie (BYLieve) där 121 patienter med PIK3CA-mutation och progress under behandling med AI plus CDK 4/6-hämmare fick behandling med fulvestrant plus alpelisib och man noterade en median PFS på 7,3 månader och 6-mån PFS rate på 50,4 % [1156]. Data från BYLieve är betryggande avseende effektivitet av alpelisib efter sjukdomsprogress på CDK 4/6-hämmare men subvention av alpelisib i Sverige är baserad på EMAs indikation som begränsar användning av alpelisib till patienter som inte har tidigare fått CDK4/6-hämmare.

Det finns innga data från någon direkt jamförelse mellan alpelisib och CDK 4/6-hämmare. I en indirekt jämförelse genom en network meta-analys kunde man se att CDK4/6-hämmare verkar vara mer effektiva än PI3K/AKT/mTOR hämmare generellt som andra linjens behandling [1157].

Med tanke på nuvarande evidens och EMAs indikation för alpelisib är kombination av fulvestrant plus alpelisib ett rimligt behandlingsalternativ för patienter med PIK3CA-mutation och progress på endokrinbehandling i monoterapi. För samma patientgrupp är CDK 4/6-hämmare plus fulvestrant också ett behandlingsalternativ. Val av behandling mellan CDK 4/6-hämmare och alpelisib för den patientgruppen bör baseras på biverkningspr[illegible]d tolerabilitet. Det är värt att notera att expert opinion från ABC-riktlinjer ans[illegible]nde evidens, att den mest adekvata behandlingssekvens i den subgruppen är CD[illegible]plus AI som första linje följd av alpelisib plus fulvestrant som andra linje [3].

Capivarsetib är en AKT-hämmare som verkar på samma signaleringsv[illegible]e (PI3K/AKT/mTOR signalväg). I en randomisera fas 2 studie u[illegible] capivarsetib som tillägg till fulvestrant jämfört med fulvestrant p[illegible]tienter med HR-positiv bröstcancer och progress på AI. Totalt randomis[illegible]ch man noterade en statistiskt signifikant förbättrad PFS i capivarset[illegible]s. 4,8 månader; HR: 0,58; 95 % KI: 0,39-0,84) oavsett PIK3CA-status [11[illegible]hu i en fas 3 randomiserad studie (CAPItello-291).

Det finns ingen direkt jämförande studie mell[illegible]och alpelisib.

18.4 Cytostatikabehandling

Rekommendationer

- För patienter med påvi[illegible]iv cancer eller biologiskt eller kliniskt aggressivt bröstcanceråterfall[illegible]da cytostatikabehandling med hänsyn till ålder, tidigare given tillä[illegible]ukdomsutbredning, samsjuklighet och tid i relation till primärt ir[illegible]
- Patienter [illegible]injers cytostatikabehandling bör alltså erbjudas ytterligare liniers bel[illegible]
- Cy[illegible]ges med längre duration eftersom det ger en längre pr[illegible]samt total överlevnad än samma cytostatika med kortare d[illegible]cytostatikabehandling fortsätta till progression eller oacceptabla [illegible]
- [illegible]od dokumentation vid cytostatikabehandling av metastaserad bröstcancer [illegible]ner, taxaner, kapecitabin, vinorelbin, eribulin (ger ett par månaders [illegible]vinst givet i linje 3 till 6) och gemcitabin tillsammans med paklitaxel eller platinumsalter (A).
- DPD (dihydropyrimidindehydrogenas) test bör utföras på alla patienter innan start av behandling med kapecitabin (B).

Första linjens behandling:

- Antracyklinbaserad cytostatikabehandling. I regel rekommenderas singelbehandling vid MBC, men FEC/EC är en väl beprövad kombination som kan övervägas som alternativ till

REMISSVERSION

epirubicin singelbehandling (A). Taxaner är också ett alternativ som 1:a linjens behandling (A) (++++).

- Liposomalt doxorubicin bör övervägas i stället för konventionell antracyklinbehandling om det finns risk för hjärttoxicitet (A).
- *BRCA*-muterad trippelnegativ MBC: Behandling med platinum som singelbehandling bör övervägas i stället för antracyklinbaserad behandling eller taxanbehandling (B).
- Trippelnegativ bröstcancer: Om kombinationsbehandling är aktuell (t.ex. vid hotande viscerala metastaser) bör man överväga i första hand platinumbaserad kombination med taxaner eller gemcitabin (A).

Andra linjens behandling:

- Taxaner eller vinorelbin som singelbehandling eller i kombinatio[illegible]nte ingått i första linjens behandling (A). Antracyklinbaserad behand[illegible]ativ om det inte har givits som första linjens behandling (A).

Tredje linjens behandling:

- Kapecitabin, eribulin eller vinorelbin. Behandl[illegible]n ramen för studier, men ska i princip alltid erbjudas för patienter s[illegible]re linjers behandling (B).

18.4.1 Allmänna principer

Patienter som har ett receptornegativt[illegible]om progredierat på tidigare endokrin behandling bör alltid erb[illegible]ehandling om deras medicinska tillstånd tillåter det. Cytostatikabehandl[illegible]rkt övervägas hos receptorpositiva patienter vid kliniskt snabb progression, i s[illegible]en för organsvikt bedöms som stor.

Det saknas välgj[illegible]a om man ska ge cytostatika som singelbehandling sekventiellt elle[illegible]behandling, men slutsatsen i en nyligen publicerad översiktsartikel [illegible]handling sekventiellt i regel är att föredra. Visserligen ger kombinationsb[illegible]re remissionsfrekvens och även längre tid till progression men mer[illegible]det inga entydiga bevis för att kombinationsbehandling leder till förlän[illegible]9]. Tidigare metaanalyser har indikerat att kombina[illegible]till förlängd överlevnad, men värdet av dessa resultat kan ifr[illegible]de studierna till stor del omfattar omoderna cytostatika [1160]. Bland re[illegible]om visat förlängd överlevnad kan detta oftast förklaras av att patienterna in[illegible]ar korsats över till det experimentella läkemedlet vid progression [788, 1161, 11[illegible]

Om det bedöms som väsentligt att optimera chansen till en objektiv respons, till exempel vid svåra eller livshotande symtom, bör dock kombinationscytostatikabehandling övervägas i första hand. Metaanalyser har vidare visat en måttlig överlevnadsvinst för längre duration jämfört med kortare samt för högre dosintensitet jämfört med lägre [1160].

Överlevnad anses vid sidan av livskvalitet vara det viktigaste effektmåttet vid studier av metastaserad bröstcancer, varför toxicitetsprofilen för en viss behandling alltid måste vägas mot patientens tillstånd när man väljer läkemedel.

REMISSVERSION

I en nyligen publicerad metaanalys sammanställdes data från 11 randomiserade studier med totalt 2 269 patienter, där behandlingsarmarna innehöll samma typ av cytostatika men med olika duration [1163]. Analysen visade att längre behandlingsduration gav en måttlig förlängning av den totala överlevnaden (HR 0,91, 95 % KI 0,84–0,99). Förlängningen av den progressionsfria överlevnaden var mer uttalad med en riskkvot på 0,64 (95 % KI 0,55–0,76). Det är accepterat att frånvaro av progression i allmänhet är kopplat till bättre livskvalitet, men tyvärr var det endast en av 11 studier som visade detta med en adekvat analys av livskvalitet [1163].

18.4.2 Första linjens cytostatikabehandling

Som första linjens cytostatikabehandling rekommenderas i regel antracyklinb[illegible]ng, vilket ger en signifikant förbättring av medianöverlevnaden jämfört med CM[illegible] behandling [1160]. I Sverige har det varit vanligt med epirubicin kombi[illegible]nid och 5-fluorouracil (FEC). Skälet till detta är att FEC är en väl dokume[illegible]lig och i regel förutsägbar toxicitet, även om det saknas formell evide[illegible] längden ger en bättre överlevnad än epirubicin som singelbehan[illegible]

För patienter som tidigare behandlats med antracyklin i den [illegible]uationen är förstahandsvalet paklitaxel eller docetaxel. Doxorubicin (75 [illegible]förts med paklitaxel (200 mg/m^2) i en randomiserad studie med 331 patie[illegible]kant bättre remission sågs i doxorubicinarmen, 41 % jämfört med 25 % (p = 0[illegible]progression var 7,5 jämfört med 4,2 månader till förmån för doxo[illegible]edianöverlevnaden var icke-signifikant skild, 18 månader för doxorubicin[illegible]er för paklitaxel [1165].

I en annan studie av första linjens cyto[illegible] 326 patienter mellan 75 mg doxorubicin/m^2 och docetaxel 100 mg[illegible] vecka [1166]. Den objektiva remissionsfrekvensen var 33 % för[illegible]en och 48 % för docetaxelarmen (p = 0,008). Tiden till sjukdomsprogression var[illegible]orubicinarmen och 26 veckor i docetaxelarmen (p = icke-sig[illegible]dianöverlevnaden var i stort sett identisk, 14 månader för doxorubicin[illegible]docetaxel (p = icke-signifikant (ns)). Man såg mer hjärttoxicitet, ill[illegible]matit, febril neutropeni och allvarliga infektioner i doxorubicinarm[illegible] vätskeretention var vanligare i docetaxelarmen [1166].

Pegylerat liposo[illegible]ands i viss mån vid behandling av metastaserad bröstcancer på grund[illegible]gar än vid konventionell antracyklinbehandling, vilket är visat i jämförels[illegible]7]. I studien som inkluderade 509 patienter var även alopeci, kräkning[illegible]eutropeni mindre vanligt med det pegylerade läkemedlet. Hand-fo[illegible] var dock vanligare. Man kunde inte se några signifikanta skillnader för re[illegible]gressionsfri överlevnad eller överlevnad (21 vs 22 månader) [1167].

D[illegible]s ytterligare en randomiserad studie med pegylerat doxorubicin kombinerat m[illegible]d jämfört med epirubicin och cyklofosfamid för antracyklinnaiva kvinnor i första linjens situation. Totalt 160 patienter randomiserades och den primära effektvariabeln remissionsfrekvens visade ingen signifikant skillnad, däremot sågs en ökad förekomst av neutropeni samt mukosit för armen med pegylerat doxorubicin [1168].

En tredje randomiserad studie av 751 tidigare antracyklinbehandlade patienter har nyligen publicerats [775]. Patienterna randomiserades mellan pegylerat doxorubicin 30 mg/m^2 kombinerat med docetaxel 60 mg/m^2, jämfört med docetaxel 75 mg/m^2. Intervallet var 3 veckor i båda armarna. Tiden till progression var signifikant längre med kombinationsbehandlingen, 9,8 jämfört med 7,0 månader (p = 0,000001). Man såg ingen skillnad i överlevnad. Notabelt är att

34 % av patienterna i kombinationsarmen avbröt behandlingen på grund av toxicitet, jämfört med 9 % i armen med docetaxel enbart [775].

En metaanalys av 10 randomiserade studier varav 5 jämförde liposomalt doxorubicin med konventionella antracykliner visade en lägre risk för hjärttoxicitet med liposomalt doxorubicin (OR 0,46, 95 % KI 0,23–0,92) och jämförbara resultat avseende progressionsfri samt total överlevnad [1169].

Paklitaxel har jämförts med CMF + prednisolon i en randomiserad studie med 209 patienter [1170] (++). Paklitaxel gavs i dosen 200 mg/m^2 kontra klassisk peroral CMFP. Den objektiva responsfrekvensen var i paklitaxelarmen 29 % medan den i CMFP-armen va[illegible]). Tiden till sjukdomsprogression var 5,3 månader i paklitaxelarmen och 6,4 m[illegible] armen (p = 0,25). Medianöverlevnaden var 17,3 månader i paklitaxelarmen j[illegible] månader i den andra armen (p = 0,068). I paklitaxelarmen såg man me[illegible]opati, myalgi och artralgi. I CMFP-armen såg man mer allvarlig leukopeni, tr[illegible]t och sjukdomsvård på grund av allvarliga infektioner. Livskvalite[illegible]ärdig i de båda armarna [1170].

Som första linjens behandling har 267 patienter med MBC r[illegible]llan 5-FU, doxorubicin och cyklofosfamid (FAC) och doxorubicin och [illegible]1161]. För AT sågs signifikant fler responser (p = 0,032) och längre tid t[illegible]n (p = 0,034). Medianöverlevnaden var likaledes signifikant bättre [illegible]rt med 18,3 månader (p = 0,013) [1161].

Det finns även 2 studier med visad öv[illegible]mbinerat med antracyklin som första linjens cytostatikabehandli[illegible] studier ingick 142 respektive 216 patienter som randomiserades mellan [illegible]e AT och FAC [1171, 1172]. Medianöverlevnaden för den taxar[illegible]n var 34 jämfört med 28 månader respektive 22,6 jämfört med 16,2 månader [1[illegible]r dessa studier finns det 4 ytterligare studier som inte har kunnat påvisa na[illegible]vinst genom taxantillägg [1173-1176]. Genomgående visar doc[illegible]en något högre responsfrekvens för den taxanbaserade a[illegible]

Inom ramen fö[illegible] man identifierat 28 studier av taxanbaserad behandling [1177]. Man fin[illegible]fikant överlevnadsvinst då alla linjers behandling tagits med och man [illegible]l av 6 871 randomiserade patienter. HR för död fortsätter vara signifikan[illegible]ränker sig till första linjens behandling (20 studier) (HR 0,93, 95 % KI[illegible]–[illegible]lling ledde till högre risk för neuropati (RR 4,8) och alopeci (R[illegible]för illamående (RR 0,62) jämfört med icke-taxanbaserad cy[illegible]178].

Se[illegible]r visat att trippelnegativ bröstcancer tycks ha en högre känslighet för pl[illegible]ytostatikabehandling, dock kommer denna kunskap framför allt från preoperativa studier där man behandlat tumörer i stadium 2–3. I en nyligen publicerad systematisk översikt [298] såg man att trippelnegativa tumörer oftare (OR 1,96) svarade med pCR på platinumbaserad behandling jämfört med icke-platinumbaserad behandling. Det konceptet testades vid metastaserad bröstcancer i en nyligen publicerad randomiserad studie där 376 patienter med trippelnegativ bröstcancer fick antingen karboplatin eller docetaxel som första linjens behandling [1179]. Det primära effektmåttet var objektiva responser och man såg ingen skillnad i intention-to-treat-populationen. Däremot kunde man påvisa signifikanta högre responser med karboplatin jämfört med docetaxel hos patienter med germline *BRCA*-mutation (objektiv respons 68 % med karboplatin vs 33 % med docetaxel).

REMISSVERSION

Således finns det evidens för att använda platinumsalter vid tidiga linjer vid metastaserad *BRCA*-muterad trippelnegativ bröstcancer, men man kan inte generellt rekommendera platinumsalter som första linjens behandling vid icke-*BRCA*-muterad trippelnegativ bröstcancer. Däremot finns det stöd för att använda platinumbaserad kombinationsbehandling i stället för icke-platinumbaserade kombinationer vid metastaserad trippelnegativ bröstcancer där kombinationen kommer i fråga (t.ex. vid hotande viscerala metastaser) [1180, 1181].

18.4.3 Andra och senare linjers cytostatikabehandling

För patienter som tidigare behandlats med antracyklin är vanligen en taxan f I en direkt jämförande studie med 449 patienter som randomiserades mellan doc m^2 och paklitaxel 175 mg/m^2 gav docetaxel längre överlevnad, 15,4 månader jä HR 1,41 (95 % KI 1,15–1,73) [1182]. Även remissionsfrekvensen och tider till ättre för docetaxel.

I en studie av 392 patienter som tidigare fått antracyklinbaserad ues docetaxel med mitomycin + vinblastin. Remissionsfrekvensen var signifik elgruppen (p < 0,0001) [1162]. Tiden till sjukdomsprogression var sign docetaxelarmen, 19 jämfört med 11 veckor (p = 0,001). Medianöverlevnaden va gd, 11,4 jämfört med 8,7 månader till förmån för docetaxel (p = 0,0097) [1 I huvudsak skandinavisk, studie med 283 patienter, där docetaxel jämfördes m metotrexat gjorde man samma principiella observationer med en sign l progression till förmån för docetaxel, 6,3 jämfört med 3 månader (p ≤ 0 udie sågs dock ingen skillnad i medianöverlevnad, sannolikt beroen -design.

Man kan dock inte dra slutsatsen att d edra framför paklitaxel. I de 3 studierna ovan där docetaxel gett f au när man genomgående använt dosen 100 mg/m^2. På grund av biverknir na dos svår att tolerera för många patienter med metastaserad bröstcance vänds ofta doser kring 75 mg/m^2 givet var 3:e vecka vilket i en randomiserad erkningar (neutropen feber, perifera ödem, asteni) men även lägre jämfört med 36 % för 75 mg/m^2 versus 100 mg/m^2 [777].

För docetaxel ä lling effektivare än behandling med 3 veckors intervall, vilket sty s [1184]. Däremot får det anses visat att veckovis behandling med pak klitaxel var 3:e vecka [1185]. Seidman och medarbetare rapporte vnad (24 vs 12 månader) för veckovis behandling, och även re 2 % vs 29 %) samt tiden till progression (9 vs 5 månader) förbättrades, m av studiens 735 patienter var 158 historiska kontroller från en tidigare st ds resultatet av att man visat förbättrad överlevnad i den postoperativa sit or randomiserad studie av paklitaxel veckovis mot var 3:e vecka [1186] samt av en n metastatiska situationen [1184]. Den sistnämnda analysen präglas dock av stor heterogenitet i designen av de ingående studierna.

För antracyklinrefraktära patienter har man visat en signifikant överlevnadsvinst för vinorelbin jämfört med melfalan [1187].

Nab-paklitaxel är albuminbundet till 130 nm-partiklar av paklitaxel med målsättningen att minska de toxiciteter som finns beskrivna för kremofor, som är ett av lösningsmedlen för paklitaxel.

Nab-paklitaxel har godkännande inom EU på basen av 106 patienter i 2 singelarmsstudier och 454 patienter i en fas 3-studie jämförande paklitaxel 175 mg/m^2 givet var 3:e vecka med nab-

paklitaxel 260 mg/m^2, också givet var 3:e vecka [1188]. Nab-paklitaxel demonstrerade en statistiskt signifikant högre remissionsfrekvens, 33 versus 19 % (p = 0,01), och statistiskt signifikant längre tid till sjukdomsprogression, 23 vs 16,9 veckor (HR 0,75, p = 0,006). Man såg i studien ingen överlevnadsvinst (p = 0,374), men däremot såg man en förbättring hos de individer som jämfördes i andra linjen eller mer (HR 0,73, p = 0,024) [1188]. Incidensen av grad 4-neutropeni var signifikant lägre för nab-paklitaxel, 9 versus 22 %; mer relevant – febril neutropeni skilde sig mellan armarna. Grad 3 sensorisk neuropati var dock vanligare i nab-paklitaxel-armen, 10 versus 2 % (p = 0,01).

Ytterligare dokumentation föreligger i en nyligen publicerad metaanalys [118 ade studier ingick med 1 506 individer med nab-paklitaxel visavi paklitaxel och d ve paklitaxel. Remissionsfrekvensen var likvärdig, så också den totala överlevna 4 hematologisk toxicitet var jämförbar, men sensorisk neuropati var vanligare el-gruppen, 16,9 versus 10 % (HR 1,89, 95 % KI 1,36–2,61, p < 0,001).

Sammanfattningsvis finns inga uppenbara fördelar med att anvä paklitaxel har dock ett större tilläggsvärde i andra eller senare lin r de individer som inte tolererar premedicinering med steroider är dock na t alternativ.

Kapecitabin är en peroral 5-fluorouracil-analog som i kombi taxel har jämförts med enbart docetaxel i en randomiserad studie med Kombinationen av docetaxel och kapecitabin gav en statistiskt signifik (p = 0,01), 13,7 månader jämfört med 11,1 månader för enbart docetax ngarna gav dock hög frekvens av grad 3-biverkningar, 71 % för do ch 49 % för docetaxel enbart [788].

Kapecitabin har också jämförts med e ra eller tredje linjens behandling; patienterna måste ha fått både anti ander. Man såg en trend till förbättrad totalöverlevnad med fördel för eril 5 % KI 0,77–1,00, p = 0,056) [1190]. I en explorativ subgruppsanalys av nde man se en signifikant längre överlevnad hos patienter med trippelneg behandlades med eribulin jämfört med kapecitabin [1191].

Biverkningarna kapecitabin och eribulin; mer hudbiverkningar och diarré för kapecitabin me rocent med neutropen feber hos eribulingruppen samt en något hö icitet.

Gemcita xan har också undersökts i en studie med totalt 529 kvinnor som tidi dling [1192]. Man gav paklitaxel 175 mg/m^2 var 3:e vecka i bå g av gemcitabin 1 250 mg/m^2 dag 1 och 8 i experimentarmen. Studien vi l progression och förlängd överlevnad i kombinationsarmen, 6,1 vs 4,0 m e 18,6 vs 15,8 månader. Samtidigt sågs mer neutropenier, trötthet och ne nationsarmen [1192]. Gemcitabin har även testats som första linjens behandling hos 397 kvinnor > 60 år med metastaserad bröstcancer där man gav 1 200 mg/m^2 dag 1, 8 och 15. Kontrollarmen innehöll epirubicin 35 mg/m^2 dag 1, 8 och 15. Resultaten för gemcitabin enbart var nedslående med endast 16 % remissioner jämfört med 40 % för epirubicin, och även överlevnaden visade fördel för epirubicin med 19 vs 12 månader (p = 0,0004) [1193].

För kvinnor med metastaserad bröstcancer som progredierar efter tidigare behandling med både antracykliner och taxaner är kapecitabin det bäst dokumenterade alternativet. Dock finns data endast från studier av fas 2-design, men 4 studier med totalt 500 patienter visar ändå konsistenta resultat med remissionsfrekvenser på 15–26 % och en medianöverlevnad på 10–15 månader

REMISSEXEMPLAR

samtidigt som toxiciteten är tolererbar, med grad 3–4-biverkningar som diarréer och hand-fotsyndrom hos 12 % respektive 15 % av patienterna [787].

Även pegylerat liposomalt doxorubicin har studerats i en studie av tidigare taxanbehandlade kvinnor där majoriteten även hade fått antracyklinbehandling [1194]. Totalt 301 patienter randomiserades mellan antingen pegylerat doxorubicin och vinorelbin, eller mitomycin C kombinerat med vinblastin. Resultatet visade en jämförbar effekt mellan grupperna med en medianöverlevnad för liposomalt doxorubicin på 11 månader jämfört med 9 månader i kontrollarmarna [1194].

Platinumbaserad behandling har historiskt använts sparsamt vid behandling [illegible] finns ingen högkvalitativ studie som visar förlängd överlevnad. Man har doc[illegible]nt till att cisplatin/karboplatin i kombination med bland annat 5-fluorouracil eller [illegible] god effekt vid MBC [1195, 1196].

Det har saknats evidens för nyttan av cytostatikabehandling i tredje oc[illegible]C. Studien som ändrade på detta, EMBRACE, inkluderade 762 pat[illegible]gt förbehandlade med i median 4 tidigare cytostatikalinjer [1197]. I [illegible]serades i proportionen 2:1 mellan eribulin och standardcytostatikabeh[illegible]brelbin, gemcitabin och kapecitabin som vanligaste medel. Studien visade förlän[illegible]ed 2,5 månader med eribulin, 13,1 månader versus 10,6 motsvarande en r[illegible]% KI 0,66–0,99). I en uppdaterad överlevnadsanalys som krävdes av de eu[illegible]myndigheterna var den absoluta skillnaden 2,7 månader, och överlevr[illegible]% för eribulin jämfört med 42,8 % för standardgruppen. Neuropati är en[illegible]handling med eribulin. Studien saknade livskvalitetsanalys me[illegible]r att eribulin i allmänhet är väl tolerabel.

Under slutet av 1980-talet och bör[illegible]genomfördes ett stort antal okontrollerade studier av konsoliderande högdosc[illegible]ling hos patienter som svarat på konventionell induktionscyto[illegible]g [1198, 1199]. Risken för selektionsbias som förklaring till dessa resul[illegible] I dagsläget finns data rapporterade från 3 randomiserad[illegible]med totalt 469 patienter [1201-1203]. Dessa studier visar ingen öve[illegible]ter som fått högdoscytostatikabehandling som konsolidering. I [illegible]töd för att använda sig av konsoliderande högdoscytostati[illegible]autolog stamcellstransplantation efter konventionellt doserad cytostatil[illegible]

För patie[illegible]re linjers behandling kan man överväga att fortsätta med yt[illegible]ling om patientens allmäntillstånd tillåter [1205, 1206].

REMISSVERSION

18.5 Målriktad läkemedelsbehandling

18.5.1 HER2-receptorblockerande läkemedel

Sammanfattning

- Pertuzumab i kombination med trastuzumab givet tillsammans med docetaxel ger en tydlig median överlevnadsvinst på 15,7 månader jämfört med trastuzumab + docetaxel. Pertuzumab ökar inte på ett markerat sätt toxiciteten och försämrar inte livskvaliteten (+++).
- Trastuzumab-emtansin med eller utan pertuzumab ger ingen statistisk säkerställd förbättring av den progressionsfria överlevnaden men en tydlig trend till längre responsduration och mindre biverkningar, jämfört med trastuzumab + taxan.
- För patienter som sviktat på en tidigare linje med HER2-baserad behandling ger trastuzumab-emtansin en tydlig överlevnadsvinst (+++).
- Trastuzumab-emtansin som tredje och senare linjers behandling ger tydlig överlevnadsvinst jämfört med annan behandling som inte innehåller HER2-receptorblockad (+++).
- Trastuzumab-deruxtecan som tredje eller senare linjers behandling ger tydliga tumörregressioner och längre progressionsfri överlevnad än histonbaserad kemoterapi.
- Trippelkombination med trastuzumab + pertuzumab + taxan som tredje eller senare linje ger en överlevnadsvinst på 4,5 månader jämfört med trastuzumab + lapatinib – kapecitabin med en bevisad effekt vid hjärnmetastaser (+++).
- För ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer ger tillägg av HER2-receptorblockad till endokrin behandling (trastuzumab + anastrozol, lapatinib + letrozol) förlängd progressionsfri överlevnad men kan tycks sämre än vid trastuzumab + cytostatika (+++). Tillägg av pertuzumab till kombination av trastuzumab och aromatashämmare ger en längre progressionsfri överlevnad men inte längre totalöverlevnad (+++).
- För patienter med HER2-positiv bröstcancer som progredierat efter tidigare linjers behandling som innehåller trastuzumab ger kombinationen kapecitabin + lapatinib en tydlig överlevnadsvinst jämfört med enbart lapatinib (+++).

Rekommendation för HER2-riktad behandling

- Behandling med trastuzumab ska erbjudas patienter med tumörer som har starkt HER2-uttryck (IHC3+/FISH-positivitet) av HER2 (A).
- Tumörer med IHC 2+ ska alltid testas med FISH-teknik för att konfirmera HER2-status. Detta bör ske med fördel på någon av metastaserna eftersom dessa kan ha ett annorlunda HER2-status jämfört med primärtumören.

Första linjens behandling

- Patienter bör få trippelkombinationen pertuzumab, trastuzumab och docetaxel/paklitaxel, eftersom det är den effektivaste behandlingen vid första linjens behandling av HER2-positiv MBC (A). När cytostatikabehandling avslutas bör man överväga

REMISSVERSION

underhållsbehandling med endokrin terapi i samband med trastuzumab/pertuzumab för HER2-positiva/ER-positiva tumörer (C).

- Trastuzumab-emtansin som första linjens behandling kan övervägas om patienten har svårt att tolerera ovanstående standardbehandlingar, eftersom biverkningarna är mindre, men effekten på den totala överlevnaden är inte studerad visavi den nuvarande bästa standardregimen (B). Ett alternativ är att kombinera pertuzumab + trastuzumab med vinorelbin som har mer gynnsam biverkningsprofil än taxaner (C).
- För HER2-positiva och ER-positiva tumörer kan man också överväga trastuzumab med eller utan pertuzumab kombinerat med endokrin behandling för dem som bromsmått att tolerera cytostatikabehandling (B).
- Behandling med pertuzumab + trastuzumab fortsätter tills sjukdomsp oacceptabla biverkningar (B).

Andra linjens behandling

- Patienter som sviktat på anti-HER2-baserad behandlin bjudas trastuzumab-emtansin (B).

Tredje och senare linjers behandling

- Trastuzumab-emtansin bör erbjudas on gare (B).
- Trastuzumab i kombination me erbjudna tidigare (B).
- Lapatinib har mer biverkningar stuzumab och bör därför vara ett tredjehandsval (A).
- Kombinationen trastuzumal n övervägas i tredje eller senare linjers behandling (B).
- Kombinationen lapatin n kan övervägas i tredje eller senare linjers behandling (B).
- Sammanv lera linjers HER2-blockad, kombinerat med olika cytostatik ausvinster (A). Hur många linjers behandling man ska erbjuda ä

Behar metastaserad HER2-positiv bröstcancer

- gometastatisk (2–4 metastaser) hjärnmetastasering bör man överväga on med eller utan postoperativ stereotaktisk strålbehandling alternativt behandling beroende på symtom, lokalisation samt storleken på och resektabilitetsbedömning (B). Helhjärnsbestrålning bör undvikas i den för att undvika risken för kognitiv påverkan (B).
- Vid extensiv hjärnmetastasering bör man överväga helhjärnsbestrålning om patientens allmäntillstånd tillåter alternativt enbart best supportive care (C).
- Om patienten står på systemisk onkologisk behandling och den extrakraniella metastaseringen inte har progredierat vid diagnos av hjärnmetastaser, behöver man inte byta den systemiska behandlingen (C). Om det finns progression på extrakraniella metastaser samtidigt med hjärnmetastaseringen, bör man byta den systemiska behandlingen och man bör erbjuda anti-HER2-behandling enligt samma principer som det står ovan.

REMISSVERSION

Trastuzumab som singelbehandling är måttligt effektivt vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I en fas 2-studie [1207] som inkluderade 222 tungt förbehandlade kvinnor uppnåddes objektiv respons hos 15 %. Bland dem vars tumör visade starkt överuttryck av HER2 (IHC 3+) var remissionsfrekvensen 18 %. Responsdurationen var 9,1 månader i median [1207].

Trastuzumab givet tillsammans med cytostatika är en betydligt effektivare behandling än cytostatika enbart vid HER2-positiv MBC. I en epokgörande studie randomiserades 469 kvinnor med HER2-positiv MBC mellan cytostatika i kombination med trastuzumab eller enbart cytostatika [808]. Medianöverlevnaden förlängdes genom tillägget av trastuzumab, 25,1 respektive 20,3 månader (HR 0,80, 95 % KI 0,64–0,99). Denna överlevnadsvinst är ext[illegible]ärd eftersom ungefär två tredjedelar av patienterna i armen med enbart cytostati[illegible]jöds trastuzumab vid progress. Incidensen av hjärtsvikt (NYHA grad 3–4) var dc[illegible] de trastuzumabbehandlade, 16 % respektive 2 % bland dem som fått trastuzun[illegible]ned doxorubicin respektive paklitaxel. I kontrollgruppen var motsvarande [illegible]% [808].

I ytterligare en prospektiv studie randomiserades 188 kvinnor til[illegible]er utan trastuzumab [1208]. Tillägget av trastuzumab till docetaxel g[illegible]ers förlängd överlevnad (p = 0,0325). Även i denna studie fick en majorit[illegible]n som randomiserats till docetaxel trastuzumabbaserad behandling vid pr[illegible]utropeni var vanligare i kombinationsarmen, 32 % jämfört med 2[illegible]xelarmen, likaså neutropen feber som sågs hos 23 % respektiv[illegible]

I en nordisk studie (HERNATA) jämfördes d[illegible]b med vinorelbin + trastuzumab [1209] vid HER2-positiv[illegible] patienter randomiserades men någon signifikant skillnad mellan arma[illegible]progression kunde inte ses (docetaxel + T 12,4 månader; vinor[illegible], vilket gav en HR på 0,94 (95 % KI 0,71–1,25). Riskkvoten för total öv[illegible]. Docetaxelkombinationen gav signifikant mer biverkningar i form av n[illegible]pen feber, infektioner, neuropati, ödem och nagelpåverkan [1209].

Pertuzumab är [illegible]il en annan del av HER2-receptorn än vad trastuzumab gör och förhind[illegible]2 med framför allt HER3. En studie av HER2-positiv MBC [1210], n[illegible]örsta linjens behandling jämförde pertuzumab + trastuzumab + [illegible]tuzumab + docetaxel + placebo, visade en progressionsfri överlevn[illegible]4 månader med en HR på 0,62 (0,51–0,75) till pertuzun[illegible]l [1211]. Det fanns ingen skillnad i hjärttoxicitet, men diarréer och febr[illegible]i samband med pertuzumabkombinationen [1212]. H[illegible]et har också analyserats i studien, utan att man kunnat påvisa någon ne[illegible]uzumabtillägget [1213]. I den finala analysen var medianöverlevnaden för dc[illegible]zumab + pertuzumab hela 56,5 månader och i placebogruppen (docetaxel + tr[illegible] månader (HR 0,68, 95 % KI 0,56–0,84) [1212]. Effekten är dessutom i samma storleksordning oavsett om patienterna fått pre- eller postoperativ trastuzumab; denna grupp består dock bara 88 individer [1214].

I MARIANNE-studien randomiserades 1 095 patienter med avancerad bröstcancer med HER2-positiv sjukdom utan någon tidigare behandling för avancerad sjukdom i en 3-armad studie till behandling med trastuzumab plus en taxan, trastuzumab emtansin enbart och blockad med trastuzumab emtansin plus pertuzumab [1215]. Den progressionsfria överlevnaden var likvärdig för behandlingsarmarna: 13,7 månader för trastuzumab plus en taxan, 14,1 månader för enbart trastuzumab emtansin (HR 0,91, 97,5 % KI 0,73–1,13, p = 0,13) och 15,2 månader för

REMISSVERSION

kombinationsarmen (HR 0,87, 97,5 % KI 0,69–1,08, p = 0,14). Den antitumorala effekten var 67,9 % för trastuzumab plus taxan, 59,7 % för trastuzumab emtansin och 64,2 % för kombinationsbehandlingen. Responsdurationen var 21,2 månader för kombinationsbehandlingen, 20,7 månader för enbart trastuzumab emtansin och 12,5 månader för trastuzumab plus taxan. Biverkningar av grad 3 eller mer var numeriskt högre i kontrollarmen: 54,1 % versus 45,4 % och 46,2 %. Avslutningsvis kan konstateras att de studerade experimentella behandlingsarmarna inte var statistiskt signifikant bättre, men de tolererades tydligt bättre och responsdurationen var numeriskt längre än för standardarmen med trastuzumab plus en taxan [1215]. Relevansen kan också diskuteras, eftersom standardbehandling vid första linjens behandling numera är trastuzumab plus pertuzumab plus cytostatikabehand

I en fas 2-studie inkluderades 106 patienter som fick första linjens behandlir ab + pertuzumab + vinorelbin som ett alternativ till taxaner [1216]. Rationalen ar att vinorelbin är mer tolerabel än taxaner och har visat effektivitet som ing tillsammans med trastuzumab, enligt HERNATA-studien. Trippelkom öga objektiva responser på 74,2 % och en median progressionsfri öv månader.

Endokrin behandling i kombination med trastuzumab är un rad studie [1217]. 207 postmenopausala kvinnor med ER-positiv och H 3C randomiserades mellan anastrozol med eller utan trastuzumab. Det p gressionsfri överlevnad var signifikant bättre för kombinationsbe 2,4 månader (HR 0,63, 95 % KI 0,47–0,84). Medianöverlevnaden var attre, 28,5 vs 23,9 månader. Den relativt korta tiden till progression i båda esen att ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer är generellt ehandling, dock noteras att 21 % av patienterna hade ER-negativa rad kontroll. En liten randomiserad studie där 31 kvinnor med ER-positiv C randomiserades till letrozol enbart och 26 till letrozol i kombir zumab [1218] visade en mediantid till progression på 3,3 månader för let månader för letrozol i kombination med trastuzumab (HR 0,67, p = 0,

Trippelkombination me g (letrozol eller anastrozol) + pertuzumab + trastuzumab jär ndling + trastuzumab som första linjens behandling är också undersök udie som inkluderade 258 patienter [1219]. Det primära effektmåttet pr ad var signifikant lägre med trippelkombination (18,9 vs 15,8 mår 0,48–0,89). Trippelkombinationen var associerad med högre risk för biverkningar (grad ≥ 3 verkningar 50,4 % vs 38,7 %). I den studien accepterade man induktio utika upp till 24 veckor inför start av endokrin behandling; 57 % av onsbehandling. I en subgruppsanalys kunde man se att effekten på pr ad var större hos patienter som inte fick induktionsbehandling jämfört m nga data om total överlevnad finns än så länge.

Be l pertuzumab + trastuzumab fortsätter tills progression eller oacceptabla biverkningar. Det finns ingen evidens för att fortsätta med den kombinationen vid sjukdomsprogression. Däremot finns det stöd för att fortsätta med trastuzumab vid progression.

I en randomiserad studie där 156 patienter med progredierande HER2-positiv MBC fick antingen kapecitabin enbart eller kapecitabin tillsammans med fortsatt trastuzumab såg man en förlängd tid till progression för kombinationen, 8,2 månader jämfört med 5,6 månader för kapecitabin enbart, HR 0,69, p = 0,0169 [1220]. Även remissionsfrekvensen var högre hos dem som fick fortsätta med trastuzumab, 48,1 % versus 27,0 %, p = 0,0115. Däremot var det inte någon skillnad i total överlevnad mellan grupperna. I en poolad analys av 2 618 patienter som fick

trastuzumab i kombination med olika cytostatika efter progression med första linjens behandling med trastuzumabkombination, kunde man visa objektiva responser på 28,7 % och en progressionsfri överlevnad på 7 månader [1221]. Värdet av fortsatt HER2-blockad styrks också av nedanstående studier som inkluderar lapatinib.

Tillägget av pertuzumab till trastuzumab och cytostatika i en senare linje och efter progression på trastuzumabbaserad kombination har testats i en randomiserad studie [1222]. Totalt blev 452 patienter randomiserade till antingen pertuzumab plus trastuzumab plus kapecitabin eller trastuzumab plus kapecitabin. Man såg ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad mellan grupperna (HR 0,82, 95 % KI 0,65–1,02). Man såg en numerisk skill[illegible] 8 månader avseende total överlevnad till fördel för pertuzumabtillägget, mer[illegible]ir formellt inte statistiskt signifikant på grund av att analysen på överlevnaden [illegible]allat hierarchical test. Således finns det i nuläget inte vetenskapligt stöd om att erl[illegible] pertuzumabbehandling i senare linjer.

Trastuzumab-emtansin (TDM-1) är ett läkemedel med betydand[illegible] MBC. Det godkändes hösten 2013 som andra linjens behandling[illegible] MBC som tidigare behandlats med trastuzumab och cytostatika. I en st[illegible] som progredierat efter trastuzumab i kombination med taxan ran[illegible]enterna mellan TDM-1 och lapatinib i kombination med kapecitabin[illegible]överlevnad i median var 9,6 månader för TDM-1 och 6,4 månader för lap[illegible]n. Det motsvarar en HR på 0,65 (95 % KI 0,55–0,77). Även den totala[illegible]e med TDM-1 jämfört med lapatinib plus kapecitabin, 30,9 respektive 25,[illegible]5 % KI 0,55–0,85). Förutom att trombocytopeni var vanligare vid T[illegible]erkningar vanligare vid lapatinib plus kapecitabin [1223].

T-DM1 har har visats vara effektiv[illegible] randomiserad studie som inkluderade 602 patienter med mir[illegible]dling (inkl. trastuzumab och lapatinib) fick patienterna antingen TDM-1 [illegible]nligt klinisk praxis (68 % av patienterna fick trastuzumab + cytostatika). [illegible] kliniskt och statistiskt signifikant förlängd överlevnad med TDM-1[illegible]handling (22,7 vs 15,8 månader, HR 0,68, 95 % KI 0,54–0,85). Såle[illegible]DM-1 vid senare linjer också om den inte har använts som andra linje[illegible]

Lapatinib är en [illegible]hämmar tyrosinkinasaktiviteten i HER2-receptorn, och den har även effe[illegible] EGFR. Lapatinib har studerats i en randomiserad studie med 399 patie[illegible]cyklin-/taxanbehandling/trastuzumabbehandling [1225]. Patienter[illegible]n kapecitabin enbart och lapatinib + kapecitabin. Studiens pr[illegible]r tiden till progression, som visade en signifikant skillnad till fördel för lap[illegible]med 6,2 jämfört med 4,3 månader (HR 0,57, 95 % KI 0,43–0,77). För to[illegible]ar det ingen signifikant skillnad (HR 0,78, 95 % KI 0,55–1,12). Ett bifynd i st[illegible]all med progression i CNS bland dem som fick lapatinib + kapecitabin, jämfört med dem som fick kapecitabin enbart [1225].

En fas 2-studie på 242 patienter med hjärnmetastaser visade dock en låg aktivitet av lapatinib enbart (6 % objektiva responser) [1226]. I samma studie gavs tillägg av kapecitabin till lapatinib till patienter som progredierat i CNS på lapatinib enbart. Denna kombinationsbehandling visade högre aktivitet med en remissionsfrekvens på 20 % (95 % KI 3,0–34 %). I en brittisk sammanställning av behandlingsresultat av kombinationen kapecitabin och lapatinib ingick 34 patienter med hjärnmetastaser och bland dessa noterades en remissionsfrekvens på 21 % (95 % KI 9–39) [1227]. I en fas 2-studie ingick 45 patienter med nyupptäckt hjärnmetastasering

REMISSVERSION

som fick som första linjens behandling lapatinib + kapecitabin utan strålbehandling av hjärnmetastaser [1228]. Man noterade höga objektiva responser i CNS (65,9 %).

Ovanstående positiva resultat med lapatinib + kapecitabin vid hjärnmetastasering ledde till en direkt jämförande randomiserad studie mellan lapatinib + kapecitabin och trastuzumab + kapecitabin med fokus på utveckling av hjärnmetastaser. Studien inkluderade 540 kvinnor med HER2-positiv MBC [1229]. Den primära effektvariabeln var CNS som första progresslokal, men studien kunde inte påvisa någon formell skillnad mellan armarna, 3 % och 5 % för lapatinibkombinationen respektive trastuzumabkombinationen. Medianen för den progressionsfria överlevnaden var däremot längre med trastuzumabkombina[illegible]ört med 6,6 månader (HR 1,30, 95 % KI 1,04–1,64, p = 0,021). Den totala över[illegible]3 månader för trastuzumab med kapecitabin och 22,7 för lapatinib med kapec[illegible]k inte var signifikant.

Ytterligare en stor (n = 652) direkt jämförande studie av lapatinib och [illegible]a linjens behandling av HER2-positiv MBC har publicerats [1230]. [illegible] interimsanalys som visade signifikant sämre progressionsfri över[illegible] lapatinibkombinationen jämfört med trastuzumabkombinati[illegible], respektive 13,6 månader, HR 1,48 (95 % KI 1,20–1,83, p < 0,001). Mer grad[illegible]–[illegible]ar sågs i lapatinibarmen (diarré och utslag) [1230].

Även för lapatinib finns data som stödjer kombinati[illegible]AI. I en placebokontrollerad randomiserad studie som [illegible]ter med ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer, såg man en förbät[illegible]erlevnad på 8,2 jämfört med 3,0 månader för letrozol + lapatinib r[illegible]atinib [1231]. Relativ risk för progressionsfri överlevnad var 0,71 (9[illegible]–[illegible] total överlevnad sågs ingen skillnad, 33 månader i båda gruppern[illegible]d med lapatinib + trastuzumab i kombination med endokrin behan[illegible]sat en förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med trastuzumab + e[illegible]ing (11 vs 5,7 månader, HR 0,62, 95 % KI 0,45–0,88) eller lapatinib + endokr[illegible] vs 8,3 månader, HR 0,71, 95 % KI 0,51–0,98) i en randomiserad studie me[illegible]ade fått minst 1 linje behandling med trastuzumabkor[illegible]äremot såg man inte någon statistiskt signifikant skillnad i den totala öve[illegible]a 3 armar, och patienter som fick dubbel HER2-blockad hade högre risk för grad ≥ 3[illegible]

Lapatinib[illegible]uzumab jämfört med lapatinib enbart testades på 296 kvinnor med HE[illegible]le progredierat på tidigare trastuzumabbaserad behandling [1233]. [illegible]ulevnaden var signifikant bättre för trastuzumab i kombination m[illegible]ed lapatinib enbart, motsvarande en riskkvot på 0,73 (95 % KI 0,57–0,9[illegible]verlevnaden förbättrades visades i en uppföljande publikation [1234]; to[illegible]r trastuzumab och lapatinib jämfört med lapatinib enbart gav en riskkvot på 0,[illegible]7–0,97), motsvarande en överlevnad som ökade från 9,5 till 14 månader [1223].

Två nya läkemedel som tredje eller senare linjens behandling vid HER2-positiv bröstcancer har blivit godkända av EMA och man avvaktar TLV-beslut för att implementeras i klinisk praxis i Sverige.

Trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd) är en antikroppskonjugat där trastuzumab är kopplad till en topoisomeras-I hämmare. I en fas 2 studie inkluderades 184 patienter som tidigare hade sjukdomsprogress på minst 2 linjens behandling (alla hade progress på trastuzumab och T-DM1 och 65,8 % på pertuzumab) och behandlades med T-Dxd i en dos av 5,4 mg/kg var 3:e vecka. Man noterade objektiva responser på 60,9 % med en medianresponsduration på 14,8 månader

och PFS på 16,4 månader. T-Dxd ledde till interstitiel pneumonit i 13,6 % av kohorten varav fyra patienter avled [1235]. Studieresultat visa en tydlig effect av T-Dxd I senare linjer med responsdata som är betydligt bättre än andra studier vid HER2-positiv bröstcancer i senare linjer. Höga frekvenser av interstitiell pneumonit är ett observantum och bör tas i beaktande och har lett till utveckling av säkerhetsprotokoll för utredning och uppföljning av misstänkt pneumonit.

I ESMO 2021 presenterade man data från en randomiserad studie som jämförde T-Dxd med T-DM1 som 2:a linjens behandling [1236]. Cirka 60 % av patienter hade fått pertuzumab som 1:a linjens behandling medan alla hade fått trastuzumab. Totalt inkluderades 524 patienter och man såg en kliniskt och statistiskt signifikant skillnad på progressionsfri överlevn[illegible] T-Dxd med HR 0,28 (95 % KI: 0,20-0,35), median för progessionsfri överlevn[illegible]ler T-DMI och för de patienter som fick T-DM1 respektive 25 månader för T-[illegible] Objektiva responser var 79,1 % för patienter som fick T-Dxd versus 34,2 %[illegible] T-DM1. Incidens av interstitiel pneumonit var 10,5 % (9,7 % grad 1-2; i[illegible] xd jämfört med 1,9 % vid T-DM1. Dessa resultat kommer rimligtvis att g[illegible] standardbehandlingen som 2:a linjens behandling vid HER2-pos[illegible]brutsatt TLV/NT beslut.

T-Dxd testas nu i randomiserade studier i olika linjer (3:e lin[illegible] 2:a linje vs. T-DM1; 1:a linje +/- pertuzumab vs. trastuzumab-pertuzuma[illegible]ant vs. T-DM-1). T-Dxd har preliminärt visat en viss effekt även vid tum[illegible]g expression och en pågående randomiserad studie testar det konc[illegible]

Tukatinib är en tyrosinkinashämmare med sel[illegible]R2 men minimal hämning mot EGFR. Tukatinib testades i en pl[illegible]omiserad studie (HER2CLIMPB studie) som tillägg till kapecitabin – tr[illegible]ss på både pertuzumab och T-DM1. Studien tillät även patienter med h[illegible] vilket gör resultat väldigt intressanta med tanke på hög risk för hjärnme[illegible] ER2-positiv bröstcancer. Totalt randomiserades 612 patienter[illegible]ästan hälften hade hjärnmetastaser. Tukatinib ledde till en PFS-vinst på 2,2[illegible]5,6 månader; HR: 0,54; 95 % KI: 0,42-0,71) och en OS-vinst på 4,5 månade[illegible]er; HR 0,66; 95 % KI: 0,50-0,80) vilket var konsistent i alla[illegible]enter med hjärnmetaster. Man noterade en ökad risk för diarréer och AI[illegible]ed tukatinib som är hanterbar [1237].

Enligt nuvaran[illegible]A indikationer kommer T-Dxd att bli ny standard 2:a linjens behandli[illegible]ndlingsalternativ som 3:e eller senare linje vid HER2-positiv bröstcan[illegible] behandlingseffekten av tukatinib vid hjärnmetastaser skulle man förr[illegible]d hjärnmetastaserad bröstcancer. Man bör avvakta TLV-beslutet in[illegible] dessa läkemedel i klinisk praxis i Sverige.

M[illegible]stoia utvecklingen kring medicinsk behandling mot metastaserad HER2-p[illegible]r och den långa förväntade överlevnaden i den patientgruppen, finns det behov att[illegible]okala behandlingen vid hjärnmetastasering i ett försök till att förbättra prognosen utan att öka risken för kvarstående behandlingsrelaterade biverkningar. Patienter med HER2-positiv bröstcancer och singel eller begränsad hjärnmetastasering har en relativt lång förväntad överlevnad, vilket gör att man vill avvakta så länge som möjligt med helhjärnsbestrålning med tanke på risken för kognitiv påverkan. Helhjärnbestrålning efter kirurgisk exstirpation eller stereotaktisk strålbehandling minskar risken för lokalt återfall, men den påverkar inte den totala överlevnaden och samtidigt ökar den risken för kognitiv påverkan [1238, 1239]. Däremot kan stereotaktisk strålbehandling efter kirurgisk exstirpation vara ett bra

alternativ för att minska risken för lokalt återfall utan att påverka den kognitiva förmågan [1240, 1241].

När det gäller val av systemisk onkologisk behandling behöver man inte byta behandling om det inte finns progression i extrakraniella metastaslokaler. Däremot bör man byta behandling om det finns progression även i extrakraniella lokaler, och i så fall bör man välja den behandling som har visats vara mest effektiv för HER2-positiv metastaserad bröstcancer oavsett hjärnmetastasering.

18.5.2 Angiogeneshämmande läkemedel

Rekommendationer

- Bevacizumab bör endast övervägas i selekterade fall. Det ger vid först[illegible] paklitaxelbehandling en förlängning av tiden till sjukdomsprogre[illegible]d överlevnad, och har för vissa individer en markerad toxicitet. I s[illegible]g ser man ingen liknande effekt (B). (++++)

Den monoklonala antikroppen bevacizumab är riktad mot V[illegible]endothelial growth factor). Flera studier har undersökt värdet av bevaci[illegible]n med cytostatika jämfört med cytostatika enbart. Ingen av studierna har visat [illegible]inst, vilket framgår i en metaanalys av 5 randomiserade studier med t[illegible]: HR var 0,95 (95 % KI 0,85–1,06) [1242]. För den progressionsfria ö[illegible]ten 0,7 (95 % KI 0,57–0,86) till fördel för bevacizumab plus cytost[illegible]statika enbart. En subgruppsanalys mellan ER-positiva respektive ER-neg[illegible]va visade ingen skillnad i progressionsfri överlevnad (HR 0,77 [illegible]alysen ger alltså inget stöd åt uppfattningen att trippelnegativa p[illegible] större relativ nytta av bevacizumab. Tillägget av bevacizumab ökade också [illegible]de grad 3–4-biverkningar: hypertension, proteinuri, sensorisk neuropati samt hjär[illegible] av nedsatt vänsterkammarfunktion och klinisk hjärtsvikt [1242]. Ytterlig[illegible] det ännu inte finns några etablerade prediktiva markörer för be[illegible]tiska polymorfismer i VEGF har rapporterats ha ett potentiellt pred[illegible]

18.5.3 Checkpointhämmare

Samm[illegible]

- [illegible]n tillägg till nab-paklitaxel vid första linjen ger en kliniskt signifikant [illegible]dianöverlevnad på 7 månader som tillägg till enbart nab-paklitaxel hos patienter [illegible]ased trippelnegativ bröstcancer och PD-L1 ≥ 1 % på immunceller (+++).
- [illegible]mab som tillägg till cytostatika (nab-paklitaxel; paklitaxel; karboplatin-gemcitabin) vid första linjen ger en kliniskt signifikant förlängd medianöverlevnad på 6,9 månader som tillägg till enbart cytostatika hos patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer och Combined Positive Score ≥ 10.

Rekommendation

- Vid trippelnegativ bröstcancer med PD-L1-uttryck ≥ 1 % på immunceller bör man ge 1:a linjens behandling med atezolizumab plus nab-paklitaxel (B).

REMISSVERSION

Monoklonala antikroppar som slår ut immunreglerande molekyler såsom CTLA4, PD-1 och PD-L1 används sedan några år mot flera olika cancersjukdomar med betydande effekter. Inom bröstcancerområdet är de trippelnegativa tumörerna den subgrupp där behandlingseffekten med checkpointhämmare är mest lovande. Data från fas 1–2-studier där man gav singelbehandling med PD-1/PD-L1-hämmare hos tidigare behandlade patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer visade relativt låga objektiva responser på 3,8–18,7 %. Liknande resultat avseende singelbehandling med immunterapi kunde man bekräfta i en randomiserad studie (KEYNOTE-119) där man jämförde PD-1 hämmaren pembrolizumab med läkareas val b[illegible] cytostatika (kapecitabin, gemcitabin, eribulin, vinorelbin) som andra eller ser[illegible] studien såg man jämförbara resultat mellan pembrolizumab och cytostatika l[illegible]nser och överlevnad [1244]. Däremot noterade man i preliminära studier högre r[illegible]%) när PD-1/PD-L1-hämmare kombinerades med cytostatika [1245].

Den första randomiserade studien med tillägg av checkpointhäm[illegible]b, på cytostatika (nab-paklitaxel) publicerades 2018 [147]. I den studie[illegible]an patienter med trippelnegativ MBC till atezolizumab + nab-paklitaxel e[illegible]litaxel efter stratifiering för levermetastasering, behandling med taxaner [illegible]stoperativ behandling och PD-L1-expression på immunceller ([illegible]et var 41 % av patienterna som hade PD-L1-expression ≥ 1 % och [illegible]D-L1-positiva. Man såg en signifikant förbättrad progressionsfri överlevr[illegible]kombinationsarmen enbart i subgruppen med PD-L1-positiv sjukdom (7,5[illegible]62, 95 % KI 0,49–0,78). Den totala överlevnaden var också signifik[illegible]ombinationsarmen jämfört med enbart cytostatika i subgruppen r[illegible]25,0 vs 15,5 månader, HR 0,62, 95 % KI 0,45–0,86). Tillägget av atezo[illegible]positiva subgruppen gav också högre andel kompletta remissioner med [illegible]ed 1,1 %. Immunrelaterade biverkningar var inte så vanliga, med 7,5 % av patienter som drabbades av en grad ≥ 3 immunrelaterad biverkning. Nyligen presenterade man da[illegible]rimsanalys av studien där man konfirmerar en statistiskt signifikant och[illegible]överlevnadsvinst med atezolizumabtillägg i den PD-L1-positiva sub[illegible]ad 25,0 vs 18,0 månader, HR 0,71, 95 % KI 0,54–0,93) [1246].

EMA gav 2019-[illegible]28 ”positive opinion” för A i kombination med nab-paklitaxel vid trippelne[illegible]positivitet. Primära TLVs hälsoekonomiska analys visade dock att komb[illegible]seffektiv medan A kombinerat med paklitaxel bedömdes vara kostnads[illegible]ation. Således gav NT-rådet 2019-12-02 godkännande för kc[illegible]aklitaxel. Rekommendationen var ett avsteg från då föreliggande evidens oc[illegible]matiskt beslut i väntan på resultaten från IMpassion131-studien som pr[illegible]r paklitaxel med eller utan A.

R[illegible]sion131 studien där man kombinerade A med paklitaxel som 1:a linjens behandling mot trippelnegativ bröstcancer med PD-L1 positivitet var dock negativa så TLV drog tillbaka rekommendationen. I IMpassion131 studie såg man att A kombinerat med paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel som första linjens behandling mot tripplenegativ PD-L1-positiv MBC varken förbättrade progressionsfri- (median 6,0 mån vs. 5,7 mån, HR: 0,82; 95 % KI: 0,60-1,12) eller total överlevnad (median 22,1 mån vs. 28,3 mån, HR: 1,12; 95 % KI: 0,76-1,65) [1247].

REMISSVERSION

En förnyad hälsoekonomisk analys av TLV konkluderade till att 1:a linjens behandling med A plus nab-paklitaxel hos patienter med trippelnegativ bröstcancer och PD-L1 ≥ 1 % är kostnadseffektiv och därmed rekommenderas.

Det är oklart vad skillnaden i behandlingseffekt mellan nab-paklitaxel och paklitaxel beror på när de ges tillsammans med A. Det är mindre sannolikt att skillnaden till någon väsentlig del beror på användningen av kortikosteroider i samband med paklitaxel. Immunterapi med checkpointhämmare har visat sig vara effektiva i kombination med andra cytostatika som kräver premedicinering med steroider; man kunde t. ex. se en förbättrad pCR med tillägg av pembrolizumab till karboplatin-paklitaxel (64,8 % vs. 51,2 %, p < 0.001) sor[illegible] behandling i KEYNOTE-522 studien som inkluderade bröstcancerpatienter[illegible]ativ bröstcancer [300].

Det är rimligt att tänka sig en biologisk förklaring till skillnaden i effek[illegible] och paklitaxel. I nab-paklitaxel är drogen bunden till albumin vilket möjligg[illegible]el utan lösningsmedel. Detta kan ge en helt annan påverkan på tum[illegible] därigenom påverka effekten av immunterapin.

I KEYNOTE-355 studien undersökte man tilläggseffekt av [illegible] till standard cytostatikabehandling (nab-paklitaxel, paklitaxel eller karbop[illegible] jämfört med placebo plus cytostatika som 1:a linje hos patienter m[illegible]röstcancer. Totalt randomiserades 847 patienter och man såg en statisti[illegible]ifikant PFS-vinst endast för subgruppen med CPS ≥ 10 (9,7 vs. 5,6 månader; HR 0,65; 9[illegible]KI: 0,49-0,86) [1248].

Pembrolizumab är, än så länge, inte in[illegible]g till cytostatika vid metastaserad trippelnegativ bröstcanc[illegible]OTE-355 stödjer, däremot, immunterapins roll vid tidiga linjer av [illegible]gativ bröstcancer.

18.5.4 PARP-hämmare vid BRCA-muterad metastaserad bröstcancer

Sammanfattning

- Hos patie[illegible] MBC som tidigare har fått minst 1 linje systemisk behandlir[illegible]l PARP-hämmare (olaparib, talazoparib) en signifikant längre pr[illegible]vad jämfört med standardcytostatikabehandling med lägre ris[illegible]+).

[illegible]

- [illegible]er med germline BRCA-mutation rekommenderas behandling med PARP-[illegible]r patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi (B). Patienter ska tidigare ha behandlats med antracyklin och/eller taxan, förutsatt att patienterna ansetts lämpliga för dessa behandlingar, eller lämplig endokrinbehandling om HR-positiv sjukdom innan behandling med PARP-hämmare initieras.

PARP-hämmare är hämmare av enzymerna ”humant poly (ADP ribos) polymeras” som har som funktion att reparera DNA-enkelsträngsbrott. I normala celler samt cancerceller utan *BRCA*-mutation kan dessa skador repareras genom ett annat reparationssystem som kallas homolog rekombination, vilket kräver att *BRCA1*- och *2*-generna är funktionella. Vid icke-funktionella

BRCA-gener, som vid germline sjukdomsassocierade *BRCA1* eller *BRCA2*-mutationer, kan dock DNA-enkelsträngsbrott inte repareras via homolog rekombination vilket gör att cancercellerna blir känsliga mot PARP-hämmare [1249].

Två randomiserade studier med liknande design har undersökt eventuell nytta av PARP-hämmare hos patienter med *BRCA*-muterad MBC. I första studien randomiserades 302 patienter till antingen olaparib eller standardcytostatika (kapecitabin, vinorelbin, eribulin). Man såg högre responser med olaparib jämfört med standardcytostatika (60 % vs 29 %), längre progressionsfri överlevnad (7,0 vs 4,2 månader, HR 0,58, 95 % KI 0,43–0,80) samt lägre risk för toxicitet (grad ≥ 3 36,6 % med olaparib vs 50,5 % med cytostatika) men ingen signifi tala överlevnaden i intention-to-treat-populationen (19,3 vs 17,1 månader, HR 0 6–1,23) [247, 1250]. Andra randomiserade studien inkluderade 431 patienter m ion som fick antingen talazoparib eller standardcytostatika (kapecitabin, eribulin gemcitabin). Man noterade högre responser med talazoparib jämfört m vs 27,2 %), längre progressionsfri överlevnad (8,6 vs 5,6 månader, HR 0,5 – men ingen skillnad på en interimanalys av totala överlevnaden [1

Ingen av dessa studier jämförde PARP-hämmare med platin en effektiv behandling vid trippelnegativ BRCA-muterad MBC [1179]. I nan se i båda studier att behandling med PARP-hämmare var effektiv äve are hade fått platinum som adjuvant behandling (minst 6 månade sta platinum-dosen och initiering av PARP-hämmare) eller som en de tastaserad sjukdom (ingen sjukdomsprogress under platinumbehandling åledes ingen evidens om behandlingssekvensen mellan platinur ppelnegativ BRCA-muterad MBC. Med tanke på att det saknas evi ndling med PARP-hämmare efter progress på tidigare platinum-baserad gt att överväga platinum som förstahandsalternativ för patienter : cytostatikabehandling medan PARP-hämmare skulle kunna vara ett rim patienter som inte är aktuella för cytostatikabehandling.

18.5.5 Sacituzumab govitecan

Sammanfat

Sacitu l en kliniskt och statistiskt signifikant PFS-vinst på 3,9 månader och e r jämfört med cytostatika som tredje eller senare linjers behar ippelnegativ bröstcancer (+++)

Sa r en antikroppskonjugat som består av en humaniserad antikropp mot Tr l aktiva metabiliten av irinotekan (SN-38). Trop-2 är en antigen på cellytan som de rsignalvägar och har visat sig ha ett överuttryck vid trippelnegativ bröstcancer [1252].

I ASCENT studie undersökte man potentiella nytta av sacituzumab govitecan jämfört med cytostatika (läkares val bland fyra olika cytostatika: eribulin, kapecitabin, vinorelbin, gemcitabin) som tredje eller senare linje hos patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer. Totalt randomiserades 468 patienter till sacituzumab govitecan versus cytostatika. Sacituzumab govitecan ledde till en statistiskt signifikant PFS-vinst på 3,9 månader (5,6 vs. 1,7 månader; HR 0,41; 95 % KI: 0,32-0,52) och OS-vinst på 5,4 månader (12,1 vs. 6,7 månader; HR 0,48; 95 % KI: 0,38-0,59). Man noterade samtidigt en större risk för grad ≥ 3 neutropeni (51 % vs. 33 %), febril

neutropeni (6 % vs. 2 %), anemi (8 % vs. 5 %) och diarréer (10 % vs. < 1 %) med sacituzumab govitecan jämfört med cytostatika [1253].Sacituzumab govitecan förväntas bli godkänt av EMA inom kort och man behöver sedan avvakta på TLV-rekommendation för att implementeras i klinisk praxis i Sverige.

18.6 Skelettstärkande behandling

Rekommendationer

- Patienter med skelettmetastaser bör, utöver standardbehandling, få till[illegible]tiv behandling i form av bisfosfonat (intravenöst) (A) eller denosumab (s[illegible] eftersom de minskar de skelettrelaterade händelserna vid skelettmetas[illegible]er (++++).
- Vid val av zoledronsyra är intravenös infusion var 3:e månad lik[illegible]r 4:e vecka (++++).
- Den optimala behandlingslängden av antiresorptiv beh[illegible]ld (C). Det finns ingen evidens för fortsatt behandlingseffekt efte[illegible]g med bisfosfonater (C). En nytta-riskanalys bör genomföras där m[illegible]för skelettrelaterade händelser, biverkningar, patientens allmäntillst[illegible]överlevnad (C).
- En ökad risk för frakturer har observer[illegible]abbehandling, vilket motiverar en längre behandling med de[illegible]stagande till bisfosfonatbehandling efter avsl[illegible]a benförlusten (C), var god se förklarande text.

Bisfosfonater (i första hand klodro[illegible]ibandronat, zoledronat) anses ha effekt genom att hämma osteoklasta[illegible]finns också data som indikerar en direkt antitumoral effekt av bisfosfonater. Bisfos[illegible]ras i allmänhet dåligt och ojämnt vid peroral tillförsel. De senare gene[illegible]ater har klart högre potens än första generationens bisfosfonater.

En ny möjlighe[illegible]behandling vid skelettmetastaserad MBC är den humana antikroppen de[illegible]sig till RANKL, vilket är en faktor som har betydelse för nybildnin[illegible]klaster. Denosumab kan på så vis förhindra osteoklastmedierad bennedb[illegible]r är skelettrelaterade händelser (SRE) primär effektvariabel. SRE är e[illegible]giska frakturer, strålbehandling mot skelettmetastaser, sk[illegible]ression av ryggmärgen.

I e[illegible] har resultatet från 9 studier med 2 800 patienter med sk[illegible]d bröstcancer ingått i jämförelser av bisfosfonatbehandling med placebo eller in[illegible][1254]. Bisfosfonater minskade risken för SRE med 15 % (RR 0,85, 95 % KI 0,77–0,94). De lägsta risknivåerna uppnåddes med intravenösa behandlingar med zoledronsyra (RR 0,59), pamidronat (RR 0,77) och ibandronat (RR 0,80). I en stor randomiserad studie var zoledronat intravenöst minst lika effektivt som pamidronat intravenöst. Enligt Cochraneöversikten har bisfosfonater jämfört med ingen skelettstärkande behandling visat minskad smärta i 6 av 11 studier, och i 2 av 5 studier förbättrad livskvalitet [1254]. Det finns dock inget stöd för att ge bisfosfonater till kvinnor med MBC utan skelettmetastaser.

Tre randomiserade studier har undersökt om deeskalering av bisfosfonatbehandling med längre tid till infusion (12 veckor i stället för 4 veckor) är likvärdig avseende risken för skelettrelaterade

REMISSVERSION

händelser. Det finns en del skillnader i studiedesign men i alla 3 jämförde man samma antiresorptiva behandling, det vill säga zoledronsyra, och man fann liknande resultat: att en deeskalering med längre tid till infusion var minst lika effektiv med tätare infusioner [1255-1257].

I tre studier med 3 400 patienter med skelettmetastaserad MBC och engagemang av skelettet var denosumab mer effektivt än zoledronat för att minska risken för SRE (RR 0,78, 95 % KI 0,72–0,85). Det var ingen skillnad i överlevnad mellan denosumab och zoledronat [1254]. Andelen patienter med minst en SRE var 5 % lägre i absoluta tal för denosumab jämfört med zoledronat, 36 % respektive 31 % [839].

Zoledronsyra ger oftare njurpåverkan medan denosumab oftare ger hypokal[illegible] preparaten ger en ökad risk för osteonekros i käken. Denosumab har fördel[illegible]ant. Tillskott av kalcium och vitamin D3 ska ges till patienter som behandlas me[illegible]r zoledronat. Det finns inga randomiserade studier om behandlingslängd[illegible] behandling. Det finns visst stöd för fortsatt förebyggande effekt mot s[illegible]ser med upp till 3 års behandling [1258]. En nytta-riskanalys bör ger[illegible] till risk för skelettrelaterade händelser, biverkningar, patientens allm[illegible]väntad överlevnad.

Företaget Amgen har i maj 2016 sänt ut ett brev till prövare[illegible]v att man på ett mindre antal patienter noterat rebound-effekt avseer[illegible]n, resulterande i en ökad frakturfrekvens efter avslutad denosumabbehandling[illegible] osteoporos (var god se avsnitt 0). Evidensen bakom den observation[illegible]rat, men man rekommenderar bisfosfonatbehandling efter[illegible]handling för att undvika den potentiella snabba benförlusten [1259][illegible]ata om den rebound-effekten har observerats när denosumab ges vid sk[illegible]r.

18.7 Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom

En central fråga[illegible]a prediktiva biologiska faktorer som ger vägledning om effekten av end[illegible]ve cytostatikabehandling och nya så kallade ”targeted drugs”. På sikt är målsättningen att kunna erbjuda mer skräddarsydda behandlingar utifrån tumörernas bio[illegible]visavi individen: allmäntillstånd, tidigare behandlingar och tumörbö[illegible]tt identifiera relevanta prediktiva biologiska faktorer som ger vägledni[illegible]in behandling respektive cytostatikabehandling och nya så kallade ”targeted drugs”. *På sikt* är målsättningen att kunna erbjuda mer skräddarsydda be[illegible]örernas biologiska egenskaper visavi individen: allmäntillstånd, tidigare be[illegible]börda. I framtida utvecklingen av en mer skräddarsydd behandling är det vil[illegible]n roll en bred genomisk profilering skulle ha som prediktiv markör.Det finns fle[illegible]g immunbehandling hos patienter med metastaserad bröstcancer som är aktuella, såsom val av cytostatikabehandling i kombination med immunbehandling, effekt av immunbehandling vid olika linjer, möjlighet till att kombinera olika immunbehandlingar vid bröstcancer, effekt av immunbehandling vid andra subtyper än trippelnegativ bröstcancer samt identifiering av prediktiva markörer för immunbehandling.

REMISSVERSION

KAPITEL 19

Behandling av oligometastaser

Sammanfattning

- Oligometastaserad bröstcancer (OMBC) definieras som 1-5 metastase ++)
- En andel av dessa patienter kan ha mycket lång överlevnad.
- Optimal systemisk behandling är grundbehandling.
- CNS metastaser skall även lokalbehandlas (stereotaktisk ablativ detta är effektivare än bara systemisk behandling (++++)
- För övriga metastalokaler finns mindre evidens med bara uomiserad studie med ett flertal diagnoser och få bröstcancerpatiente rbättrad PFS och OS om patienterna fick tillägg med SABR (+++). ningstagande. Inkludera i studier (B).
- Om SABR ges utanför studie rekommenderas care (B).
- Vid medulla påverkan – snabb avlastan
- Avlastande kirurgi vid medullapåverkan några timmar) utföras efter adekvat diagnostik (A).

Rekommendationer

- Individuellt ställningsta i studier. Lokalbehandling rekommenderas generellt inte efter okalbehandling av lever-, lung- och skelettmetastaser (vensbehandling samt stereotaktisk strålbehandling) är lågt; data erade bröstcancerstudier saknas men en randomiserad fas 2 stud tienter med bröst-, prostata-, lung-, och colorektal cancer har visat FS och OS för patienter som fick tillägg av SABR också eft B).
- my domiserade studier saknas (D).
- A- vid medullapåverkan bör skyndsamt (inom några timmar) utföras efter (A).
- tära CNS-metastaser där det finns data från randomiserade studier som resultat om man gett både radikal kirurgi och strålbehandling (hela hjärnan eller : strålbehandling med eller utan boost). Jämförelsen är gjord med en typ av behandling (kirurgi eller strålbehandling) (C).

19.1 Bakgrund

Oligometastaser (ett fåtal metastaser, ofta 1–3 inom ett organ) har under senare år setts som en typ av återfall med potentiellt lång överlevnad förutsatt att både adekvat systemisk och lokal behandling ges. Man skiljer på äkta oligometastatisk bröstcancer (OMBC); inducerad OMBC

REMISSVERSION

(generaliserad sjukdom som efter behandling minskar till ett fåtal metastaser) och återkommande OMBC (tidgare OMBC som gått i komplett remission och som återkommer) där den första har bäst prognos [1260]. Detta kapitel fokuserar på äkta OMBC d.v.s. återfall eller *de novo* metastatisk bröstcancer med 1-5 metastaser i 1-2 organ. I denna grupp finns patienter med mycket lång överlevnad och eventuellt bot. Data från större randomiserade studier saknas dock. Enligt riktlinjer från den internationella konsensuskonferensen för avancerad bröstcancer 2019, har definitionen oligometastaser utvidgats och tar nu hänsyn både till antal metastaser samt volym. Man föreslår 1–5 metastaser som inte behöver finnas i ett enda organ. Systemisk behandling, framför allt för patienter med HER2-positiv och östrogenberoende bröstcancer, är sannolikt värdefull och på grund av gynnsam biverkningsprofil kan dessa behandlinga[illegible] längre tid.

Initialt var kirurgi den dominerande behandlingen av oligometastaser, men u[illegible]ar nya metoder fått ökad uppmärksamhet, framför allt stereotaktisk ablat[illegible]3R) (+++). Eftersom metoden inte är invasiv är den tillgänglig för en störr[illegible]den har varit väl tolererad med mycket få allvarliga biverkningar. Me[illegible]andling av CNS-metastaser saknas randomiserade jämförelser mellan m[illegible]ventuella tilläggsvärdet av systemisk behandling.

Metastatisk bröstcancer, även med begränsad utbred[illegible]ronisk sjukdom; möjligheten till bot är mycket liten. Systemisk behan[illegible]ing och olika typer av palliativ behandling ges livet ut och med intro[illegible]re läkemedel som taxaner och aromatashämmare (AI) har överlevnaden[illegible] 44 % efter 3 års uppföljning när patienter med diagnos 1987–1993 [illegible]diagnos 1994–2000 i olika mer eller mindre selekterade material. [illegible]demio-Strategy-Medical-Economical (ESME)-cohorten som inkluderar 167[illegible]gnosticerad MBC undersöktes betydelsen av diagnosår (2008, 200[illegible]12, 2013 samt 2014 och senare) för OS i hela populationen och med patienterna[illegible]grupper (Luminal, HER2+ och TNBC). Diagnosår var en oberoende [illegible]för OS (hazard ratio 0.98 [95 % CI, 0.97-1.00], P Z .01) tillsammans med ålc[illegible]msfritt intervall, viscerala metastaser och antal organ med met[illegible]la cohorten var 37,2 månader. Median OS för de olika subtyperna var [illegible]C), 44.9 månader (HER2+ BC) och 14.5 månader (TNBC). Diagn[illegible]iktiv faktor för OS i den HER2 positiva gruppen t (hazard ratio 0.91 [95 %[illegible]<.001) men inte i Luminal (hazard ratio 1.00 [95 % CI, 0.98-1.01], P=[illegible]d ratio 1.00 [95 % CI, 0.97-.02], P = 0.90). Den totalt mindre förbättrin[illegible]ltså i första hand förklarad av en förbättrad överlevnad för HER2 P[illegible]

D[illegible]ligare förbättrats efter introduktionen av nya målstyrda behandlingar, so[illegible]nare och alpelisib för Luminal BC och nya TKI/antikropp-drog konjugat för H[illegible]C.

Retrospektiva data har dock visat att det finns en liten grupp på cirka 1–3 % som efter behandling som lett till en radiologiskt komplett remission varit fortsatt fria från återfall under långa uppföljningstider på 10–20 år (+).

Retrospektiva data tyder på att en del av dessa patienter kan få en mycket lång överlevnad eller till och med botas med en mer aggressiv behandling. Evidens saknas dock och randomiserade bröstcancerstudier efterfrågas (+).

Undersökningar som talar för en positiv effekt grundar sig på jämförelser mellan hårt selekterade patientpopulationer med gott allmäntillstånd och liten sjukdomsbörda, och patienter med dåligt

allmäntillstånd, hög ålder eller mer omfattande sjukdom. Detta gäller framför allt kirurgisk intervention (D).

Vid disseminerad sjukdom saknas oftast långtidsuppföljning, eftersom majoriteten av kliniska prövningar avslutar denna efter ett par år. Detta gör att data angående patienter med eventuellt botbar metastatisk bröstcancer (MBC) är osäkra och varierar i olika studier mellan 1 och 10 % [1262]. MD Anderson Cancer Center har dock publicerat resultat från större konsekutiva grupper med långtidsuppföljning. Man har rapporterat att behandling av 1 581 patienter med MBC-diagnos 1973–82 med en kombination av antracyklin och alkylerare resulterade i en komplett remission (CR) hos 263 (16,6 %). Efter en uppföljningstid på 15,9 år var 26 [illegible] fortsatt sjukdomsfria [393]. Dessa patienter hade inte fått postoperativ cytos[illegible], vilket gör att de sannolikt hade en mindre resistent sjukdom. Detta får ställa[illegible]ag diagnostiserar återfall i ett tidigare skede och att det finns ett större antal eff[illegible] bröstcancerbehandlingar där stort hopp ställs till de så kallade målstyrc[illegible]

Eftersom oligometastaser är sällsynt har inklusionstiden i public[illegible]et lång (ofta decennier) och innehåller patienter med olika typer av[illegible]Ibland studeras patienter med isolerade metastaser vid diagnos, ibla[illegible]ll eller en kombination av dessa. Det ökade intresset för SABR har do[illegible]tioner av prospektiva kohorter med rimlig inklusionstid. Data[illegible]va cohorter som inkluderade patienter med upp tll 3 eller 5 viscerala c[illegible]astaser [1263-1268] med syfte att undersöka PFS, lokal kontroll, toxicit[illegible]tningsvis är SABR en vältolererad behandling och patienter med ba[illegible]n eventuellt lungmetastaser har bäst prognos; de med 1-2 metasta[illegible]: med 3-5 metastaser. Med undantag av isolerade CNS-metastase[illegible]e randomiserade studier. En mindre randomiserad fas 2-studie med totalt [illegible]: (2012–2016) med oligometastas vid återfall presenterades vid ASTRO-[illegible]3 [1269]. Patienterna (bröst-, prostata-, kolorektal- och lungcancer) rando[illegible]ystemisk behandling (standardbehandling) eller systemisk behandling + SABI[illegible]arm). Alla organ utom CNS-metastaser accepterades. Gruppen s[illegible]ABR hade en statistiskt signifikant förlängning av progressionsfri [illegible]månader (p < 0,001). 5-årsöverlevnaden var 24 % för patienter som e[illegible]ndling jämfört med 46 % för de som fick tillägg med SABR. Majoriteten av patienterna hade ≤ 3 metastaser men upp till 5 var godkänt för inklusion i studien. En sen[illegible]pporterade en 5-årsöverlevnad på 17.7 % och 42.3 % för patienter[illegible]ndling eller systemisk behandling + SABR [1269]. Man fann inte någr[illegible]na biverkningar med tillägget av SABR och det var ingen skill[illegible]llan behandlingsgrupperna (++). Endast 18 av de 99 patienterna hade br[illegible]a bröstcancerstudier efterfrågas.

19.2 Kirurgi

19.2.1 Lungmetastaser

Lungmetastaser är relativt vanligt och man kan med systemisk behandling nå en god palliation under längre tider. Effekten av kirurgi av lungmetastaser har inte konfirmerats i kontrollerade studier. Data finns framför allt från små retrospektiva studier där data samlats in under långa tidsperioder. En större studie där kirurgi genomfördes på 467 bröstcancerpatienter visade att radikal kirurgi var möjlig för 84 % av patienterna. Medianöverlevnaden var 37 månader och överlevnaden efter 5 respektive 10 år var 38 % och 22 % [1270]. Faktorer som var korrelerade till

en bättre överlevnad var längre sjukdomsfritt intervall, mindre, solitära och ER-positiva metastaser samt radikal kirurgi. Det går därför inte att utesluta att det rör sig om patienter med mer gynnsam prognos och att kirurgin haft marginell betydelse. Jämförelser med patienter som inte genomgick kirurgi är inte relevant, på grund av selektion av yngre patienter med bättre allmäntillstånd och begränsad sjukdom.

Värdet av kirurgi kan framför allt vara att få korrekt diagnos; i olika serier har man visat att 7–66 % av de undersökta lungförändringarna inte var bröstcancermetastaser. Vid konstaterad bröstcancer kan man även få uppgifter om bröstcancermarkörer som steroidreceptorer och HER2. Detta kan man även få vid biopsi och trots att kirurgi i dag kan geno[illegible] grad av komplikationer är långt ifrån alla bröstcancerpatienter lämpliga för d[illegible]

19.2.2 Levermetastaser

Isolerade metastaser i levern drabbar cirka 5 % av alla bröstcancerpati[illegible]]. Bröstcancerpatienter med levermetastasdiagnos har en dålig pro[illegible] oderna palliativa systemiska behandlingar har dock överlevnaden förbät[illegible] genomgång av patienter med levermetastasdiagnos från 2003 till 2007 i Nec[illegible] isat en 5-årsöverlevnad på 21 % och en medianöverlevnad på 24 mån[illegible] dardbehandlingen är systemisk behandling: cytostatikabehandling eller en[illegible] ilsammans med anti-HER2-styrd behandling för patienter med HER2-po[illegible]. Vid begränsad sjukdom kan man överväga lokal behandling (kirurgi, r[illegible]g och stereotaktisk strålbehandling).

Kirurgisk behandling av levermetastas[illegible] östcancer har varit sällsynt jämfört med andra sjukdomar som kolorektal[illegible] rina tumörer. Att ingreppet har varit ovanligt vid bröstcancer bero[illegible] n vanligtvis har manifesterat sig även i andra organ (även vid negativ utredning)[illegible] g finns ett stort antal potentiellt effektiva systemiska behandlingar [496].

Resultaten från tidigare s[illegible] ogena. Randomiserade studier saknas och tillgängliga data[illegible] lier som ofta utgår från en institution, och därmed är evidensvärdet s[illegible] luderat alla patienter som genomgått leverresektion på grund av missta[illegible], eller utgått från patologirapporter där patienter med histologi[illegible] rmetastaser studerats. Studierna är små, och eftersom ingreppet varit ova[illegible] varit lång (10–20 år) med endast 1–4 opererade patienter per center. D[illegible] oner som systematiskt gått igenom tidigare studier [219, 1272-12[illegible] ade både bröstcancer och annan cancer som grundsjukdom [219]. Totalt fir[illegible] ade sedan år 2000 och i dessa har 14–85 patienter inkluderats [1274].

I d[illegible] n rapporterar postoperativa komplikationer förekom detta hos 0–44 % av pa[illegible] lerande blödning, gallvägsstenos, galläckage, infektioner som ledde till förnyad kirurgi inklusive stomi alternativt behov av endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) och inläggning av stent [1274]. Dödlighet rapporteras för 0–6 % av patienterna. Man rapporterar en 5-årsöverlevnad på 21–80 % [1272], 21–61 % [1273, 1274] och 20–60 % [219]. De starkaste faktorerna för god effekt av behandlingen har varit begränsad sjukdom (endast levermetastaser vs annan fjärrmetastasering och en metastas vs flera) samt ER-positivitet i primärtumören.

Tilläggsvärdet av kirurgi till modern systemisk behandling är oklar. I de publicerade studierna jämför man effekten, progressionsfri överlevnad och total överlevnad, med historiska kontroller

alternativt patienter på den egna institutionen som diagnostiserats med levermetastaser men som endast fick konventionell systemisk behandling [219, 1272-1274]. Jämförelserna saknar relevans då de som genomgick kirurgi var yngre, i ett bättre allmäntillstånd och hade en mer begränsad sjukdom. Jämförelsen med historiska kontroller är också bristfällig då dessa patienter sällan haft tillgång till moderna systemiska behandlingar. Andra svagheter är att det framgår att en del patienter som genomgått kirurgi har fått systemisk behandling både preoperativt (i syfte att minska tumörbördan) och postoperativt utan att detta redovisas på ett tydligt sätt.

19.2.3 Skelettmetastaser

Data grundar sig på retrospektiva studier. Den vanligaste indikationen för ki
skelettmetastaser är stabiliserande kirurgi profylaktiskt eller efter manifest fr
metastas. Den i särklass vanligaste operationen är femurkirurgi (50 % a
skelettmetastaser). En annan är avlastande kirurgi i ryggraden på grun
Utvidgad kirurgi vid solitära metastaser har varit korrelerade med
Patienter med sternala metastaser har i små retrospektiva studie
kirurgi. Kirurgi i ryggraden har utförts i avlastande syfte vid [1275].

19.3 Stereotaktisk strålbehandling

Rapporterad toxicitet för stereotaktisk strålbe
patienterna i dessa studier både är äldre och k
saknas (C).

Detta avsnitt inkluderar behandlingar
(SABR), stereotaktisk radiokirurgi
studerat. I övrigt har de flesta pub
metastaserande bröstcancer u
levermetastaser är begränsad
hypofraktionerad strålbe
behandlingar m
Randomiserade
metastaserande
4 prospe

Data om
där
av
ra
1-
tu

I tidiga studier som undersökt stereotaktisk strålbehandling av lungmetastaser ingår ett flertal tumörsjukdomar inklusive primär icke-småcellig lungcancer (NSCLC), vilket gjorde det omöjligt att uttala sig om effekten för bröstcancerpatienter. Effekten i studier av patienter med olika grundsjukdom har redovisats i ett flertal retrospektiva och prospektiva fas 1-studier som sammanställts i en översiktsartikel [1277]. I 6 studier användes behandling med en fraktion och i 13 användes hypofraktionerad behandling. Patienterna hade vanligen 1–2 metastaser, men

enstaka studier inkluderade även patienter med upp till 5 metastaser. Estimerad lokal kontroll efter 2 år rapporterades för 67–100 %. Biverkningarna är få med huvudsakligen grad 1–2-toxicitet och endast 1,5–2 % grad 3-toxicitet (pericardvätska och pneumonit). Endast 1 patient avled på grund av behandlingen (patient med primär lungcancer). Större tumörvolym har varit korrelerad till sämre effekt och ökad risk för biverkningar [1263].

Det finns också flera bröstcancerspecifika studier som inkluderat 15-54 patienter oftast med oligometastaser i olika organ. I en prospektiv pilotstudie undersöktes effekten av stereotaktisk strålbehandling för patienter med metastaserande bröstcancer med 1–5 metastaser. Totalt inkluderades 51 patienter, och man beskriver en kurativ intention för 40 pat[illegible]n del i en palliativ behandling för 11 patienter. Strålbehandling gavs mot de olika [illegible] lunga, lever, bäcken och skelett [1263]. Levermetastaser behandlades kurativ[illegible]r (33 lesioner) och palliativt hos 8 patienter (16 lesioner). Behandlingen gavs med [illegible] fraktioneringsregimer beroende på närheten till riskorgan, vanligen 10 [illegible] planerade dosen ordinerades till 100 %. Planning target volume täckte[illegible] Resultaten visar en lokal kontroll på 89 %, en 4 års progressions[illegible]8 % och en total överlevnad på 59 %.

Ingen av de 17 skelettmetastaserna recidiverade jämfört med[illegible] metastaser från andra organ. Tre av 33 levermetastaser progredierad[illegible]det efter 8–18 månader. Här redovisas systemisk behandling vilket [illegible]k, endokrin behandling (n = 13), cytostatikabehandling (n = 10) eller [illegible]som korrelerade till bättre prognos var singelmetastas, liten tumörvolym[illegible]d effekt av systemisk behandling given före den stereotaktis[illegible]n denna cohort har uppdaterats 2 gånger (2012 och 2019)[illegible]öljningen av denna cohort var 5 respektive 10 års OS efter SABR 83 %[illegible]pen med endast skelettmetastaser jämfört med 31 % och 17 % i grup[illegible]ade viscerala metastaser (p=0.002). Man fanns också en skillnad i andel pati[illegible]ogredierade till disseminerad sjukdom efter 5 års uppföljning; i gruppen med e[illegible]stasser 33 % jämfört med 70 % i gruppen som även hade viscerala metastase[illegible]267].

En prospektiv Italiensk fas 2 studie inkluderade 54 patienter med OMBC definierat som ≤ 5 metastaser enlig[illegible]ichter med primärt oligometastaserad bröstcancer (de novo OMBC) skulle [illegible]e vad gällde primärtumören. Patienter med CNS metastaser kunde in[illegible] i 3 fraktioner till en slutdos på 30-45 Gy, alternativt gavs IMRT (Gy - 25[illegible]var PFS och sekundära mål var lokal kontroll, OS och toxicitet. Majoritet[illegible]lades med SABR (n=44) och majoriteten fick samtidig systemisk be[illegible]iste metastaslokalerna var skelett och lymfkörtlar (60 respektive 23 m[illegible]astaserna som behandlades). Med en mycket kort uppföljningstid, median 30[illegible]-års PFS 75 % och 2-års PFS 53 %. Lokal kontroll och OS efter 2 år var 97 % oc[illegible]gre uppföljning behövs för mer robusta data [1268].

En prospektiv observationsstudie inkluderade 33 patienter med OMBC med 1-3 metastaser i lunga eller lever som inte var större än 50 mm. Notabelt är att patienterna kunde ha andra metastaser som var stabila på kemoterapi. Resultaten visade en lokal kontroll efter 3 år hos 90 % av patienterna och 2 års PFS och OS efter 2 år var 27 % respektive 66 % vilket kan förklaras av att många patienter hade annan stabil metastasering. Den höga andelen av patienter som hade levermetastaser (70 %) kan också påverka resultaten. Behandligen var vältolererad utan inrapporterade grad 3-4 biverkningar. De vanligaste biverkningarna var illamående och kräkningar (grad 1-2). Sena biverkningar var ovanliga och rapporterades I 2 fall; gastrit (grad 2) respektive hosta (grad 2) (++) [1265].

Två prospektiva studier som publicerades under 2020 undersökte effect och toxicitet av SABR till patienter med OMBC som endast drabbat skelettet. I den ena studien inkluderades 10 patienter som fick SABR mot sternala metastaser [1278]. Med en medianuppföljningstid på 32 månader hade 9 patienter lokal kontroll. Majoriteten fick en smärtlindring och 2 patienter blev helt smärtfria (+). I den andra studien inkluderades patienter med OMBC och 1-3 skelettmetastaser, viscerala metastaser var inte tillåtet. Med 24 månaders medianuppföljning var PFS 100 % och distant PFS 67 % (++) [1266]. Ingen av dessa 2 studier rapporterade några grad 3-4 biverkningar.

Den enda rapporterade randomiserade studien är den i inledningen nämnda SABR-COMET studien som visar kvarstående statistiskt signifikant PFS och OS vid förlär[illegible]vilket anses styrka nyttan av tillägg av SABR till systemisk behandling vid oligom[illegible] men som bara inklderade 18 bröstcancerpatienter (+++).

Pågående kliniska studier

Det finns ett flertal pågående bröstcancerspecifika studier för patient[illegible] med OMBC. Alla kräver att patienterna har primärtumör alternativt l[illegible]rurgi eller systemisk behandling). Stereo-sein [1279], NRG BR[illegible]den nystartade OLIGOMA [1281]studien randomiserar patienter mellan fö[illegible]behandling +/- SABR. Patienter med CNS-metastaser kan endast inkluc[illegible]MA studien. SABR-COMET-3, SABR-COMET-10 och Stereo-bone u[illegible]behandling vid olika cancersjukdomar. Oligocare är en registerstudie fö[illegible]gometastatisk sjukdom. I Sverige finns BRECLIM studien som un[illegible]leverkirurgi vid begränsad levermetastasering (1-4) men patienterna ka[illegible]skelettmetastaser och fått ett obegränsat antal linjers palliativ behar[illegible]rikt oligometastasstudie. Den internationella TAORMINA studien l[illegible]örjan av 2022 och undersöker effekt (3-års OS) och toxicitet av SABR hos p[illegible]taser i 1-2 organ som inte fått tidigare palliativ behandling. Andra mål är[illegible]kal kontroll, tid till nya metastaser, tid till start av kemoterapi (Luminal BC) och l[illegible]

19.4 Radiofrekvensbehandling

Radiofrekvensb[illegible]ernativ till kirurgisk behandling av mindre levermetastaser[illegible]r randomiserade studier finns publicerade. Totalt 8 mindre studier m[illegible]r i en systematisk genomgång. Remissions- och överlevn[illegible]dier, 5-årsöverlevnad bara i 2 studier. Med kännedom om dessa brister ku[illegible]n hos 63–97 % av patienterna, en medianöverlevnad på 10,9–60[illegible]överlevnad på 27–30 % [1282].

D[illegible]ionerna är relaterade till applikationen av elektroden: blödning, abscess, sk[illegible]r och tarm. Utöver detta rapporteras allvarliga komplikationer som större bl[illegible]n, tarmläckage eller perforation och leverabscess. Mindre allvarliga komplikationer rapporteras hos mindre än 5 % av patienterna och svårare hos 2,2 % [1282]. För att minimera biverkningarna rekommenderas behandlingen endast på lesioner som är 2,5 cm eller mindre.

19.5 CNS-metastaser

Patienter som utvecklar CNS-metastaser har en generellt sett dålig prognos. Allmänna prognostiska faktorer som varit korrelerade med en längre överlevnad är ett relativt gott allmäntillstånd, yngre patienter (< 65 år) och inga tidigare diagnostiserade metastaser i CNS eller

övriga organ. Randomiserade studier finns publicerade, men i dessa har patienter med olika tumörsjukdomar inkluderats varför bevisläget för bröstcancerpatienter är lågt och grundar sig på retrospektiva data.

Traditionell strålbehandling av hjärnan har kortvarig effekt med återfall efter 3–5 månader [1283, 1284]. Fyra retrospektiva studier med totalt 599 bröstcancerpatienter visade en hög lokal kontroll på 90–94 % [1285-1288] och en medianöverlevnad på 10–16 månader [1286, 1288] efter stereotaktisk behandling. Man har visat en varierande överlevnad beroende på bröstcancersubgrupp: trippelnegativ; luminal A; HER2+/HR-; HER2+/HR+ hade en medianöverlevnad på 7,3; 10; 17,9; 22,9 månader [1289].

Ett flertal randomiserade studier finns publicerade av olika behandlingar för [illegible] (strålbehandling av CNS, kirurgi, stereotaktisk strålbehandling och ”best supportive care” inkluderande steroider) [1290]. Dessa studier har dock inkluderat hete[illegible]oner (olika typer av grundsjukdom respektive patienter med metastasering ä[illegible] Medianöverlevnaden var längst för bröstcancerpatienter (13,8 m[illegible]nter med småcellig lungcancer (4,9 månader).

Evidensbaserade riktlinjer för lokalbehandling av CNS-meta[illegible]es 2012 av American Association for Radiation Oncology 2012. Data saknas om [illegible]det av ytterligare systemisk behandling under uppföljningen. Evidens [illegible]ngometastaser finns i följande fall:

- Isolerad CNS-metastas > 3–4 cm.
  – Kirurgi (om möjligt radikal) o[illegible]
- Isolerad CNS-metastas < 3–4 c[illegible]
  – Stereotaktisk strålbehandling.[illegible]
  – Stereotaktisk strålbehandli[illegible]dling mot CNS.
  – Kirurgi följt av strålbe[illegible]NS.
- Inoperabel isolerad CN[illegible]–4 cm.
  – Stereotaktisk str[illegible]lbehandling mot CNS.

Vid mindre met[illegible] stereotaktisk strålbehandling alternativt boost mot tumörområdet [illegible] retrospektiva serier. Vid större (> 3–4 cm) inoperabla isolerade[illegible]n överväga strålbehandling mot hjärnan. Speciellt vid enstaka CNS-me[illegible]v sjukdom är det viktigt att ge stereotaktisk strålbehandling eller kiru[illegible]dling mot hela CNS, eftersom dessa patienter numera, ut[illegible]i-HER2-behandlingar, kan få långa överlevnadsperioder enligt vad som be[illegible]handling av HER2-positiv sjukdom.

REMISSVERSION

KAPITEL 20

Understödjande behandling

20.1 Tillväxtfaktorerna erytropoetin och G-CSF

Rekommendationer för tillväxtfaktorerna G-CSF och erytropoetin v[illig] cytostatikabehandling

- För kurativt syftande cytostatikabehandling är adekvat dosinterv[all/-i]else. Tillägg av G-CSF bör då ges till de patienter som riskerar förläng[ning]tet på grund av neutropeni (A).
- Om patienten har anemi som är associerad med försämra[d livs]a och livskvalitet bör man ge erytrocyttransfusion (A).
- Erytropoetin bör i princip inte användas, speciellt om [kurat]tiv intention, eftersom erytropoetinreceptorer kan vara uttry[cka]

Vid tillägg av G-CSF/GM-CSF vid cytostatikabehan[dling] högre cytostatikadoser/högre dosintensitet, men i al[la] gon överlevnadsvinst [259]. I ett par postoperativa bröstcancerstudier har [tillägg av] ostatikabehandling resulterat i färre bröstcanceråterfall och förbättr[ad] också resulterat i mindre behov av inneliggande vård på grund av neutrop[eni] na infektioner [1291]. G-CSF ger ofta upphov till biverkningar som [bl.a.] et, hosta, hudutslag och diarré.

Erytropoetinbehandling har i uppr[epade] rade studier visat sig höja blodvärdet hos en del av patienterna, vilket ocks[å] associerat med förbättrad livskvalitet. Ingen av de prospektiva och random[iserade] dock kunnat säkerställa någon överlevnadsvinst. Däremot har er[hållits] tillägg av erytropoetin vid cancerassocierad anemi visat en ökad risk för [förekomst] ekomst av tromboembolism hos erytropoetinbehandlade patienter [786]. [Därför] ärför vara mycket försiktig med användandet av erytropoetin, sä[rskilt] yttande behandling.

20.2 Antiemetikabehandlingar

[Rekommendationer]: för antiemetika vid cytostatikabehandling

- [Det är] r vikt att patienterna redan vid den första cytostatikakuren får adekvat [profylax] mot cytostatikainducerat illamående och kräkningar; de mest potenta substanserna är P-antagonist och 5-HT3-blockad (A).
- Högdos-steroidbehandling rekommenderas mot akut och fördröjt illamående och kräkningar (A). 5-HT3-blockad efter dag 1 rekommenderas inte för behandling av fördröjt illamående.
- För patienter med medel- eller högemetogen cytostatikabehandling (antracyklin-cyklofosfamidkombinationer, cisplatin) bör man använda en substans P-antagonist (A), speciellt hos yngre patienter.

Olika cytostatika är mer eller mindre emetogena och yngre individer har i allmänhet väsentligen mer problem med illamående. Moderna antiemetikaregimer medför ofta att kurer kan genomföras med relativt ringa eller inga problem hos patienterna. Basbehandling är 5-HT3-receptorblockerare mot akut illamående och kräkningar.

Steroidbehandling rekommenderas också som basbehandling [1292] mot illamående och kräkningar, alltså inkluderande steroider även dagarna efter behandlingen. Viktigt att notera är att 5-HT3-blockad efter dag 1 inte rekommenderas för behandling av fördröjt illamående.

För patienter som ska behandlas med medel- eller högemetogen cytostatikabehandling (till exempel cisplatin och högre doser av antracyklin-cyklofosfamidkombination med ökad risk för illamående) bör man använda en substans P-antagonist [1 s yngre patienter. Detta läkemedel är särskilt bra mot fördröjt illamående.

20.3 Behandling av östrogenbristsymtom

Rekommendationer

Samtliga redovisade behandlingar mot svettningar och va –måttlig evidens.

- Motion och akupunktur har fördelen att inte g r.
- Venlafaxin och gabapentin kan prövas. biverkningar vilket begränsar användandet.
- Paroxetin och fluoxetin bör unc ehandling.
- Alla så kallade naturpreparat ska erpatienter.

Värmevallningar drabbar 65–85 % bröstcancer med eller utan behandling [1294-1296]. Det är en något högre t med friska kvinnor i klimakteriet. Det förefaller också som svettningarna ågot värre och håller i sig längre hos kvinnor som behandlats för och vallningar kan i sin tur orsaka sömnstörningar [1298]. HRT (h apy) lindrar vallningar med 75 % jämfört med placebo [1299]. Placebo ra, 30–50 %, i undersökningar om svettningar och vallningar sann aturalförloppet av dessa symtom [1299].

Tre rand RT till kvinnor med bröstcancer har genomförts, varav två har visat en [1300, 1301]. En 10-årsuppföljning av den så kallade St le ingen ökad risk för bröstcanceråterfall men en signifikant ökad risk för ny icer (HR 3,6, 95 % KI 1,2–10,9, p = 0,013) [76]. HRT anses därför kc i tidigare genomgången bröstcancer. En rad alternativa behandlingar mot sv llningar har därför prövats.

Kognitiv beteendeterapi och motion tillsammans eller var för sig har visat sig ge mindre besvär av bortfallssymtom jämfört med kontroll [1302]. Flera studier med akupunktur har utförts med olika typer av kontrollbehandlingar, men inga tydligt signifikanta förändringar kan uppvisas med aktiv akupunktur [1303, 1304].

Vad gäller läkemedelsbehandling mot svettningar och vallningar har SSRI, SNRI, gabapentin och klonidin prövats i randomiserade kontrollerade studier. Generellt kan man säga att SSRI-preparat har måttlig effekt på svettningar och vallningar [1305]. Flera SSRI-preparat, särskilt paroxetin och fluoxetin, hämmar leverenzymet cytokrom P-450 2D6 (CYP2D6), vilket i sin kan påverka

REMISSVERSION

nedbrytningen av TAM och sänka nivåerna av aktiva metaboliter vilket kan behöva beaktas. SNRI-preparatet venlafaxin påverkar CYP2D6 i mindre utsträckning och har i doser om 37,5–75 mg/dag visats ge 40–60 % mindre svettningar och vallningar jämfört med placebo [1306-1308]. Liknande data finns för klonidin [1307, 1308] och gabapentin [1304, 1308, 1309]. Det saknas långtidsstudier på samtliga ovan nämnda preparat.

Vissa läkemedel mot östrogenbristsymtom kan också orsaka mer eller mindre uttalade biverkningar som förstoppning, huvudvärk, torr mun, yrsel och aptitförändringar, vilket begränsar användandet av de olika läkemedlen [1308].

Inga naturpreparat har visat sig ge effekt på svettningar och vallningar. De k innehålla östrogenlika substanser, vilket gör dem olämpliga att använda till b ter.

20.4 Behandling av lokala östrogenbristsymtom

Rekommendationer för patienter som behandlas med A

- Generellt, undvik samtidig behandling med vaginalt ap .
- Rekommendera i första hand östrogenfria behandling eller Repadina Plus.
- Vid utebliven effekt av östrogenfria behandlin olpreparat (i första hand Blissel) prövas (B).
- Rekommendera glidmedel vid samlag.
- Vid klåda, tänk på svampinfekti hittera till gynekolog vid behov.
- Vid fortsatta besvär, överväg by
- För patienter med metastase an lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin eller Blissel) prö a alternativ inte är tillräckliga. Förnyad remissionsbedömning b månader efter insättandet (A).

Rekommendationer behandlas med tamoxifen

- I första h östriolpreparat (Ovesterin eller Blissel) väljas om hormonfr räckliga. Vid utebliven effekt kan man diskutera med pat olpreparat (Vagifem). Perorala beredningar bör absolut (A).

20.4.1 Bakgrund

T rlivet är ett vanligt symtom vid såväl cytostatikabehandling som an nning för bröstcancer. Det har rapporterats drabba upp till 50 % av alla kv tcancerbehandling [1295]. Torra slemhinnor ger urinvägsproblem, sa och har en negativ effekt på livskvaliteten. Kvinnor som står på AI och GnRH-analoger drabbas i större utsträckning av torra slemhinnor jämfört med dem som får TAM [703, 1295].

20.4.2 Patogenes

Sänkta östrogennivåer efter klimakteriet leder till flera förändringar i vaginalslemhinnan som minskat blodflöde, minskat kollageninnehåll, minskad tjocklek av slemhinnan samt ökat pH. Detta kan leda till torra slemhinnor, klåda, samlagssmärta och återkommande

REMISSVERSION

underlivsinfektioner såsom bakteriell vaginos och svampinfektioner. Hos postmenopausala kvinnor i ATAC-studien såg man att flytningar och klåda var signifikant vanligare hos kvinnor behandlade med TAM, medan torra slemhinnor och samlagssmärta var signifikant vanligare hos kvinnor som fått anastrozol [703].

20.4.3 Behandling

20.4.3.1 Lokalbehandling med endokrina preparat

Lokal östrogenbehandling är en effektiv behandling av närmare 90 % av de [illegible] östrogenbristsymtomen efter klimakteriet [1310]. I Sverige finns två olika typ[illegible] östrogenbehandling: medelpotenta och lågpotenta östrogener. Ingen skillnad[illegible]iska effekter kan påvisas, men däremot ses eventuellt skillnader i biverkning[illegible]

20.4.3.2 Östriol

Östriol är ett lågpotent östrogen. Den biologiska aktiviteten är n[illegible]re jämfört med östradiol [1311, 1312]. Det finns i dag 3 östriolpreparat på d[illegible]naden, Ovesterin (vaginalkräm 1 mg/g eller vagitorium 0,5 mg), Estrokad vag[illegible]och Blissel 50 µg/g. Ovesterin vaginalkräm har visats minska samlagssmä[illegible]ikant jämfört med placebo [1313], och har inte associerats med systemb[illegible]l resorption har visats även efter 56 dagars behandling vid daglig anv[illegible][1314]. Den normala doseringen är 2 gånger/vecka. Även m[illegible] (Blissel 50 µg/g) har visats ge signifikant bättre effekt på vaginal t[illegible]cebo [1315].

Östriol i peroral tablettform (Ovesteri[illegible]rieblödning samt har associerats med en högre risk för endometrie[illegible]g sannolikt om systemiska östrogeneffekter som även kan innefatta bröstet.

Nyligen presenterade man da[illegible]udie där man randomiserade patienter under pågående behandling me[illegible]sel eller placebo. Man kunde se att Blissel var effektiv behand[illegible]: utan att kunna se någon systemisk påverkan av FSH på grund av Blissel[illegible]al således möjlighet till att överväga Blissel till patienter under pågående[illegible]behandling med östrogenfria preparat inte är tillräcklig.

20.4.3.3 Östradiol

Vagifem[illegible]naturligt 17-beta-östradiol, ett medelpotent östrogen. Lå[illegible]kt på lokala besvär. I en liten studie av kvinnor som står på AI har man vis[illegible]usala nivåer av östradiol efter vaginalt applicerat östrogen även efter flera ve[illegible]g [1317]. I större studier har man också visat att vaginal resorption av östradiol sk[illegible]g tids behandling (12, 36 och 52 veckor) med Vagifem doserat 2 gånger/vecka till kvinnor i menopaus utan bröstcancer [1318-1320]. På grund av ovanstående avråds från kombinationen AI och lokal östrogenbehandling, speciellt med östradiol.

20.4.3.4 Lokalbehandling med icke-endokrina preparat

I dagsläget finns två typer av hormonfri behandling för vaginal atrofi: dels Replens som i en liten randomiserad studie har visat samma effekt på klåda, irritation och dyspareuni som östriolkräm [1321], dels hyaluronsyra som vagitorium, Repadina Plus, vilket också i en liten randomiserad

REMISSVERSION

studie visat effekt på vaginal atrofi och symtomlindring av vaginala besvär [1322]. Preparaten har inga systembiverkningar.

Vid torra slemhinnor ökar risken för underlivsinfektioner (vulvovaginit) som ska behandlas beroende av agens. En gynekologisk undersökning behövs för diagnostik. Vanligen rör det sig om återkommande symtom av bakteriell vaginos och candidainfektioner[1291].

REMISSVERSION

KAPITEL 21

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Bröstcancerpatienter och närstående med komplexa behov bör, i alla s[illegible]nen, erbjudas remiss till ett specialiserat psykosocialt team (A).
- Rehabiliteringsåtgärder bör ingå i de skriftliga individuella vårdplanern[illegible]

21.1 Psykosociala aspekter vid bröstcancer

Att få diagnosen bröstcancer innebär, förutom de fysiska ing[illegible]d med behandling, även praktiska, känslomässiga och sociala utmaningar. Dessa[illegible]xistentiella oron som de flesta med en livshotande sjukdom ställs inf[illegible]ag i samband med behandlingen och förändrad kroppsuppfattnin[illegible]ndlingen.

De flesta studier inom området visar att den s[illegible]r på sikt anpassar sig till sjukdomen, även om oro och ångest i[illegible]lativt vanligt. Patienternas psykosociala behov är stora och uppm[illegible] sjukvården. Framför allt gäller detta behovet av information om sjuk[illegible]

Ett flertal studier har visat att käns[illegible]cialt stöd upplevs vara den mest betydelsefulla hjälpen när man drabbas av e[illegible] Den process människan genomgår efter avslutad behandling utmärks bland an[illegible]återfall och eventuellt av fysiska begränsningar relaterat till sjukdomen e[illegible]o, depression, separationsångest, förändringar i det sociala nätverke[illegible]kan också vara en del i processen. Patienten och de närstående ska [illegible]att återgå till ett normalt liv, utan det stöd man tidigare haft av sjukvård[illegible] utmaning visar ett flertal studier.

Cancerre[illegible]ller hela processen från misstanke om sjukdom och framåt. Behovet[illegible]t. Närstående och patienter behöver upprepad information om vilk[illegible]e det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

21.2 Lagstöd

D[illegible]bdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (2014:821) [1323]. Där anges till exempel att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

21.3 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU

2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763) [1324].

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

21.4 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje [illegible]er. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:[illegible] patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercenti[illegible]tet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-[illegible]vårdplan/.

Under 2019 kommer Min vårdplan att digitaliseras och finnas [illegible]ionella e-tjänsten Stöd och behandling, som ägs och förvaltas av 1177[illegible] https://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-n[illegible]/.

21.5 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården f[illegible] mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja [illegible]rstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den [illegible] för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. D[illegible]verlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat [illegible]kt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdna[illegible]errehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i[illegible]

21.6 Löpande cancerrehabilitering

Cancerre[illegible]förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existenti[illegible]rsjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de[illegible]förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det Nationella vå[illegible]cerrehabilitering.

21.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds.

I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 § [1326] har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

21.6.2 Grundläggande och specialiserad cancerrehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabiliterir
kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra prof
sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerreha

REMISSVERSION

KAPITEL 22

Egenvård

Rekommendationer

- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppr[illegible] alkoholvanor. Patienter som är rökare bör få hjälp med rökstopp (A).
- Fysisk aktivitet bör rekommenderas för att lindra symtom och biverkr[illegible]
- Skötsel av huden i behandlingsområdet bör rekommenderas för[illegible]ra hudreaktioner vid strålbehandling.

22.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggan[illegible] vändbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps-[illegible]ötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

22.2 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsju[illegible] om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling,[illegible]enten om rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan[illegible]stopp [1225, 1327-1332]. Patienterna kan också ringa den nationella Slu[illegible]0-84 00 00 (https://www.slutarokalinjen.se/).

22.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjukskö[illegible]n patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekte[illegible]ieel [1333, 1334].

22.4 Alkohol

K[illegible]ör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor ur[illegible]rbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och bi[illegible]5-1337].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

22.5 Hudvård vid strålbehandling

Skötsel av huden för att förebygga och lindra hudreaktioner i behandlingsområdet vid strålbehandling mot bröstcancer. Hygien: Tvätta huden med mild parfymfri tvål och ljummet vatten för att bevara hudbarriären. Skydda huden i behandlingsområdet genom att använda kläder i bomullsmaterial närmast huden, undvik deodorant samt använd vattenbaserade

REMISSVERSION

lanolinfria produkter för återfuktning av huden (++). En mild steroidsalva kan användas för att mildra utvecklingen av strålreaktion i behandlingsområdet (+) samt lindra klåda och irritation (++).

22.6 Fysisk aktivitet

För att lindra symtom och biverkningar bör personer rekommenderas fysisk aktivitet.

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag (++++) för att fysisk aktivitet/träning, både aerob och muskelstärkande, minskar fatigue (sjukdomsrelaterad trötthet) samt förbättr[illegible] funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet [1338-1345]. Detta gäller så[illegible] muskelstärkande träning.

Aerob fysisk aktivitet/träning har även positiv effekt på konditionen h[illegible]d cancer. Måttlig till hög intensitet 3 dagar per vecka leder till signifikant[illegible] konditionen [1346] (+++).

Personer med cancersjukdom bör även rekommenderas mus[illegible]tivitet för att bibehålla/öka muskelstyrka, både under och efter behandlin[illegible]

Den allmänna rekommendationen för fysisk aktivitet[illegible]ter med bröstcancer, se kapitlet ”Fysisk aktivitet vid cancer” i FYSS 2017, [illegible]

REMISSVERSION

KAPITEL 23

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- När behandlingen inte längre är kurativt inriktad, bör patienten få ett l et tydligt framgår att syftet inte längre är att bota utan att i möjligaste må nt bromsa sjukdomsförloppet, med bibehållen livskvalitet. På liknande sä brytpunktssamtal hållas när den palliativa cancerspecifika behandlinge kus förflyttas från livsförlängning till livskvalitet.
- Specialister i palliativ medicin bör inkluderas i ett multidisciplinä bröstcancerpatienter och deras närstående.
- Vårdgivare med kompetens i allmän eller specialiserad ja svårt sjuka patienter och deras närstående genom att förbättra syr inska ångest och skapa förutsättningar för vård där patienten oc Palliativa insatser kan med fördel integreras med den cancerspec redan tidigt i förloppet om patienten har cancersymtom.
- Strålbehandling bör övervägas vid skele orsakad av metastaser (++++).
- Vid klinisk misstanke om ryggm tredning och behandling genomföras akut (+++).

Allt fler lever allt längre med stcancer till följd av bättre behandlingar, och för ett optimalt omhändertagan pridd bröstcancer är det viktigt med personlig kontinuitet gälla r och läkare. När patienter vårdas av både en onkologisk och gt med goda rutiner för överföring av information mellan de olika

I tidig pa sk behandling för att bromsa tumörsjukdomen, och vården syftar till livskvalitet. I sen palliativ fas syftar vården till symtomlindring och förb te längre till att förlänga livet. Vården övergår till sist i vård i liv uppnå en god symtomlindring är det centralt att fortlöpande genomföra en tinuerlig symtomskattning. För att uppnå en god symtomlindring är det ce föra en strukturerad och kontinuerlig symtomskattning. Patientens behov kan va och sen palliativ fas, och akuta onkologiska komplikationer som ryggmärgskompression ska fortfarande handläggas akut för att rädda viktiga neurologiska funktioner [1347]. Vid smärta på grund av skelettmetastaser är extern strålbehandling indicerad och kan ofta ges i en fraktion. Majoriteten av patienterna får en betydande smärtlindring som kan kvarstå upp till 6 månader och en fjärdedel blir helt smärtfria [1348]. Upp till 40 % kan få en tillfällig smärtökning (”pain flare”) under några dagar. Denna smärta kan delvis förebyggas med kortikosteroider [1349].

Kärnan i palliativ vård är symtomlindring, kommunikation/relation med patienten, multiprofessionellt teamarbete och närståendestöd.

REMISSVERSION

Allmän palliativ vård kan ges av all vårdpersonal och inkludera allmän hemsjukvård via primärvården.

Den specialiserade palliativa vården är organiserad på olika sätt över landet men ges oftast via specialiserade/avancerade hemsjukvårdsteam, specialiserad slutenvård och / eller konsultverksamhet.

För mer detaljerad genomgång av palliativ vård, se Nationellt vårdprogram för palliativ vård: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/vardprogram/.

REMISSVERSION

KAPITEL 24

Uppföljning

Sammanfattning och rekommendationer

- Man har inte kunnat påvisa någon skillnad i sjukdomsfri eller total öve intensivuppföljning och konventionell uppföljning (++).
- Det finns data som visar att uppföljningen kan göras av olika professi h på olika sätt (++).
- Patienter med bröstcancer ska erbjudas en strukturerad årlig upp bröstradiologi i minst 5 år (nivå 4).
- Omhändertagandet ska inkludera uppföljning och hanteri efter genomförda och pågående behandlingar (A).
- Kontroller efter bröstcancerdiagnosen bör syfta till att a lokoregionala återfall. Uppföljningen av bröstcancerpatienter många olika sätt och varierar i landet. Patienter med tidigare bröst terbesök vid symtom som inger misstanke om återfall eller bi dling (A).
- Uppföljningen bör individualiser och själv görs delaktig i beslut om hur uppföljningen ska ske u ndividens risksituation och önskemål samt lokala förutsättningar.

24.1 Planering

Efter den prim cancer brukar vanligen någon form av organiserad uppföljning av d a vid. Det finns dock inga starka evidensbaserade data för uppföljning mfattning. Trots organiserad uppföljning är en kvalificerad majoritet av bör andling intervallhändelser [1350]. Generellt är antalet intervall ken för återfall och antalet kontroller per tidsenhet.

24.2 Konventionell uppföljning

E visar 15 olika internationella expertgruppers slutsatser mellan 1997 och 20 s riktlinjer gällande uppföljning av patienter behandlade för bröstcancer. Här fi a kliniska och mammografiska kontrollintervall och duration reglerade. ASCO har därutöver uppdaterat sina guidelines 2013 [1351]. ESMO har liknande rekommendationer uppdaterade 2015 [1352].

24.3 Intensivuppföljning

Det finns 2 randomiserade studier [1353, 1354] som jämfört konventionell uppföljning med mer intensiv uppföljning omfattande regelbundna laboratorieprover, skelettskintigrafi, lungröntgen och ultraljud av levern. En uppdaterad metaanalys [1355] av dessa 2 studier, med sammanlagt

REMISSVERSION

2 563 kvinnor och med mer än 10 års uppföljning, visade ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad.

Cochraneanalysen från 2000 [1355] har uppdaterats senast i maj 2016 [1356]. Författarna påpekar att sedan 2000 har endast en ny studie publicerats, och de flesta studierna utfördes för närmare 20 år sedan. Det kvarstår att regelbunden uppföljning är lika effektiv som intensivuppföljning.

24.3.1 Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare

I en studie randomiserades 296 behandlade kvinnor i remission [1357] till uppföljning av sjukhusspecialist eller allmänläkare vilken hade fått en kort skriftlig utbildning om hur uppföljningen skulle genomföras. Studien drevs under 1,5 år. Resultatmåtten var antalet registrerade återfall och hur lång tid det tog innan diagnosen ställdes. Det var 70 % intervallhändelser, men några statistiskt signifikanta skillnader fr[illegible] uppföljning av samma material [1358] visade en fördjupad enkät om livskvalitet att genomgående var mer nöjda med den uppföljning som gjorts av allmänläkare. En utökad studie med samma design och frågeställning omfattande 968 patienter har rapporterats [1359]. Några skillnader i antalet återfall eller livskvalitet kunde man [illegible]. Studierna genomfördes i Storbritannien [1358] respektive Kanada [135[illegible] respektive länders sjukvårdssystem speciellt gällande primärvård.

24.3.2 Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall

Vid en sammanslagen bröstklinik randomiserades [illegible]ancerbehandlade kvinnor till standarduppföljning alternativt läkarkontroll [illegible]d med mammografikontroller [1357, 1358], [1359]. Samtliga kvinnor hade [illegible]habbt komma i kontakt med bröstkliniken via telefon. De kvinnor som accepterade [illegible]sering hade ofta en flera år lång uppföljning bakom sig och deras bröstcancer var [illegible]skkaraktär. De kvinnor som hade färre läkarkontakter besökte i [illegible]någon större utsträckning, och de var också nöjda med det reducerade [illegible]två tredjedelar av patienterna i båda grupperna ansåg att antalet läkarbesök [illegible]tillräckligt.

24.3.3 Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsjuksköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare

Av [illegible]ndlats för bröstcancer i stadium 1 och 2 randomiserades 264 till [illegible]g respektive behovsstyrd kontakt med bröstsjuksköterska [1360]. M[illegible]ollerna var lika i grupperna. Resultatmåtten var livskvalitet, antalet kontakter m[illegible]ntalet diagnostiska åtgärder och tiden till återfall och död. I den behovsstyrda gr[illegible]s antalet sjukhuskontakter medan antalet telefonsamtal tredubblades. I övrigt fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. I en uppföljande kvalitativ studie av den experimentella armen framkom att trygghet, tillgänglighet, information och utbildning i egenvård var det som patienterna främst efterfrågade [1361]. Studierna har alla låg styrka vad avser frågan om skillnader i överlevnad, men data är ändå intressanta och ansluter till data i 2 stora italienska studier [1353, 1354].

En liknande randomiserad studie från 2009 visade likvärdiga data, avseende patienttillfredsställelse, livskvalitet och tid till upptäckt av återfall för traditionella sexmånaders kontroller jämfört med uppföljning på patientens begäran. Totalt 30 %, främst äldre, tackade nej

REMISSVERSION

till studien. Av de patienter som fick uppföljning på begäran ville 95 % fortsätta med detta även efter att studien avslutats. Detta talar för att patienten själv i de flesta fall kan ta dessa beslut, men det är viktigt med god information och tillgänglighet när patienten behöver uppsöka bröstcancervården. Att 30 % avböjde studien kan indikera att de föredrog traditionell uppföljning och inte ville ha uppföljning på eget initiativ [1362].

24.3.4 Telefonuppföljning av sjuksköterska jämfört med standarduppföljning på sjukhus

I en studie randomiserades 374 kvinnor till traditionell sjukhusuppföljning h[illegible] telefonuppföljning av specialistsjuksköterska. Resultatet visade att uppföljni[illegible] jämförbara. Kvinnorna i telefonuppföljningen var inte mer oroliga och var l[illegible]nns fördelar i telefongruppen avseende bemötande kring patienternas beho[illegible] signifikant skillnad i tid till läkarbesök eller i antal kliniska undersöknin[illegible]ant skillnad i upptäckt av återfall [1363, 1364].

24.4 Kontralateral bröstcancer

För kvinnor med kontralateral bröstcancer är riskök[illegible]–[illegible]gt än hos normalpopulationen, och i absoluta tal cirka 0.5–1.0 [illegible]n sammanställning av mammografins nytta i uppföljningen av bröst[illegible]an i 2 av 9 observationsstudier att den kontralaterala can[illegible]ium än den ipsilaterala cancern [989]. Regelbunden mammog[illegible]a leda till tidig upptäckt och bättre chans till bot av kontralateral bröstcar[illegible]

I Socialstyrelsens nationella riktlinj[illegible]rekommenderas strukturerad årlig uppföljning med bröstradiologi i minst 5 år (ni[illegible]r med bröstcancer som avslutat kurativt syftande primär behandling le[illegible] regelbunden uppföljning med bröstradiologi jämfört med avsaknad av[illegible]ad möjlighet (25 % absolut skillnad) att upptäcka asymtomatiska lokoregio[illegible]om kontralateral bröstcancer.

Effekten på öve[illegible]ckt av lokala återfall är svår att uppskatta men borde likna effekten p[illegible]n mammografiscreening, det vill säga 20 % dödlighetsr[illegible]

Socialsty[illegible]r för bröstcancersjukvård 2014, https://v[illegible]obalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/nationella-rik[illegible]injer-presentation-om-brostcancer.pdf

24.5 Riktlinjer

Regelbundna kontroller med täta intervaller har inte kunnat bevisats öka överlevnaden i bröstcancer. Uppföljning efter bröstcancerbehandling fyller däremot andra patientbehov. Vården bör beakta ett bredare perspektiv för att optimera långsiktigt välbefinnande för långtidsöverlevande. Det framkommer i studier att uppföljningen kan individualiseras och bygga på att patienten själv görs delaktig i beslut om hur uppföljningen ska ske utifrån aktuell evidens och risksituation [1366].

REMISSVERSION

En viktig aspekt under och efter cancerbehandlingen är återgång till arbete. Många patienter upplever återgång i arbete som en del av normalisering och som en symbol för ett friskt liv [1367-1369].

Patienternas följsamhet till de endokrina behandlingarna utgör en viktig uppgift i uppföljningssituationen. En etablerad kontakt mellan patienten och vårdgivaren underlättar för patienten i behandlingssituationen. En översiktsartikel beskriver att tillgänglighet, patienttillfredsställelse, biverkanshantering, patientutbildning samt kommunikation mellan patient och vårdgivare är viktiga för följsamheten samt att hindrande faktorer är missade eller försenade besök och upplevt dåligt bemötande [1370].

Studier har visat att patienterna har god acceptans till andra uppföljningsfor k. Uppföljning via sjuksköterska, läkare, fysiska besök eller telefonuppföljning på individuell uppföljning och ett optimalt utnyttjande av sjukvårdens res

Rutinmässiga blodprover eller radiologiska undersökningar av patiente motiverade [1356]. En kvalitetsaspekt som betonas av patienter are är möjligheten för patienter att ta direktkontakt med enheten vid n samt snabba utredningar om det finns misstanke om återfall. Se kapitel 18 av metastaserad sjukdom och kapitel 19 om behandling av oligometastaser.

En nyligen publicerad studie visar att det finns indik idualisering även när det gäller uppföljningens längd. Studien visar att l ar ER-positiv, lymfkörtelpositiv och > 20 mm hade stor risk efter 5–10 år [1371].

Uppföljningen av bröstcancerpatiente nga olika sätt och varierar i landet. Förutom tidig diagnos av lokala återfa stcancer, bör fokus skifta till biverkansuppföljning efter genomför återgång till arbete, livsstilsfrågor och följsamhet till endokrin behan

Patienter som ingår i studier s udieprotokollet. För patienter som behandlas enligt nya rutiner eller m det ibland krävas tätare kontroller och längre uppföljning. En inom bröstcancerverksamheten möjliggör införande av nya riktlinjer på de uppföljningsperiod. Vid uppföljning utanför en bröstcancerspec let behövas rutiner för kunskapsspridning till dessa vårdgivare.

En orgar lättar ifyllande av kvalitetsregister vid 5 års uppföljning.

24.6 Omvårdnad och rehabilitering

Ri och psykologiska seneffekter efter avslutad behandling beror på flera faktorer så

- handling
- b. behandlingens längd och dos
- c. typ av cytostatika
- d. typ av endokrin behandling
- e. tillägg av zoledronsyra
- f. patientens ålder.

Kvinnor med bröstcancer är ofta långtidsöverlevare, vilket innebär att ett fokus på bibehållen livskvalitet är ett viktigt mål för omvårdnad samt ett fokus på vårdplanen (survivorship care

REMISSVERSION

plan). En hälsosam livsstil bör vara fokus för att minska risken för återfall, annan cancersjukdom och andra samsjukligheter som till exempel övervikt för att förbättra diagnosen och minska dödlighet (+++) [1372-1376].

Kontaktsjuksköterska bör:

- Bedöma informationsbehoven patienten har i förhållande till den genomgångna behandlingen, biverkningar och livsstil, och informera om tillgängliga stödfunktioner, inkluderat psykosocialt stöd vid behov.
- Remittera patienten för att möta hens behov (++).

Övervikt:

- Tillhandahålla stöd till patienter för att behålla en hälsosam vikt.
- Stödja eller remittera patienter som behöver minska i vikt och öl för att behålla en hälsosam vikt (+++).

Kost:

- Stödja patienten till att äta en balanserad kost innehåll rukt, fullkorn, fleromättat fett och balanserad alkoholkonsum

Fysisk aktivitet:

- Se avsnitt 22.6, Fysisk aktivitet [

REMISSVERSION

KAPITEL 25

Underlag för nivåstrukturering

Sammanfattning

- Patienter bör handläggas på enheter som har ett tillräckligt befolkning medge handläggning inom ramen för multidisciplinära konferenser ge nivåstrukturering.
- Handläggningen av specifika undergrupper av bröstcancer bör d ng till nationell nivåstrukturering. Det gäller ärftlig bröstcancer, beg återfall med kurativ behandlingsmålsättning, icke-operabel graviditetsnära bröstcancer, inflammatorisk bröstcancer, b n. Undergrupper med få individer är också de med oligo

25.1 Bakgrund

I Sverige rapporterades 10 359 bröstc 40 män och 1 427 individer avled i bröstcancer, därav 14 män sam tidsperiod syns även en signifikant utveckling avseende olika behandlings bgrupper av bröstcancer: bättre botande behandling med preopera den postoperativa situationen och högre sjukdomsfri överlevnad, san å bättre total överlevnad. Utvecklingen mot individualiserad behandling h under det senaste decenniet och möjligheterna ökar genom förbättrad molekylär ålriktad behandling.

Tillgängligheten komplexa behandlingar i olika stadier av sjukdomen gör det därför extra divid med bröstcancersjukdom måste handläggas av ett team som har r el 11 redogörs för den multidisciplinära konferensens funktion och sa den är en av hörnstenarna för optimal handläggning av varje patient.

Vid återf ammalunda av stor vikt att teamet som handlägger patienten ha tt kunna tillvarata rätt behandlingsmöjligheter inklusive optimala palliativa och ”senpalliativa” insatser.

25.2 Nuvarande nivåstrukturering och utveckling

25.2.1 Regional strukturering

Regionerna handlägger i dagsläget i princip alla bröstcancrar inom sina respektive upptagsområden. Befolkningsunderlaget för en normalstor svensk region är i storleksordningen 250 000–300 000 individer. De största enheterna i Stockholm och Göteborg har ett befolkningsunderlag på 500 000–800 000 personer per bröstcancerenhet, medan kliniken med minst underlag handlägger ett 50-tal individer med primär bröstcancer per år. I Eusomas riktlinjer

REMISSVERSION

rekommenderas att varje bröstenhet ska ha ett befolkningsunderlag på 250 000 personer per enhet [1378].

Det händer dock fortfarande att bröstcancerpatienter handläggs på enheter där man inte fullt ut uppfyller kravet på kompetens enligt beskrivningen för den multidisciplinära konferensen och dess rekommenderade arbetsformer, och man uppfyller inte heller kraven från Eusoma. Vissa delar av kompetenserna i den multidisciplinära konferensen kan lösas via modern it-teknologi, men rimligtvis är det att föredra att de rekommenderade kompetenserna är fysiskt närvarande på respektive enhet som behandlar bröstcancer.

Enheter som inte har denna typ av multidisciplinära handläggning bör efters[illegible]ssätt, och enheter kan behöva slås ihop för att få den kompetens som behövs.

Utvecklingen i Sverige under den senaste 10-årsperioden har varit sådan att [illegible] har tillgång till patologi eller fryssnittspatologi i princip inte bör handlägga [illegible] bröstcancer.

För att kunna förändra handläggningen av bröstcancer i enlighet[illegible]tlinjer krävs givetvis att den multidisciplinära konferensen är väl förankra[illegible]att få en bättre total handläggning av varje enskild individ.

I kapitel 18 Behandling av metastaserad sjukdom fr[illegible]ggningen av metastatisk sjukdom är komplex. En anledning är det tydliga bel[illegible]giskt verifiera återfall av sjukdomen, eftersom många bröstcancerpatie[illegible]körer som är behandlingsstyrande [1092].

I princip bör återfall av bröstcancer fr[illegible]heter som har förtrogenhet med biopsiverifikation i olika organ och va[illegible]aletten av återfallsbehandlingar: endokrin behandling, andra målsty[illegible]cytostatika, understödjande behandling och strålbehandling, samt i selekterade [illegible]

I den senpalliativa fasen av si[illegible]etsprincipen av stor vikt, så att patienter och närstående har nära till d[illegible]nomför den palliativa behandlingen. Detta är i allmänhet relati[illegible]befolkade områden, men i glesbygdsområden krävs stor flexibilitet och u[illegible]t åstadkomma kvalitativ sjukvård i patientens absoluta närhet. Kvalific[illegible] dock i många situationer erbjuda denna typ av omhände[illegible]

Utöver o[illegible]ommendationer bör man på sikt utöver Eusomas riktlinjer ha ett genor[illegible]sionen med syftet att patienter med ovanligare undergrupper av br[illegible]gas på betydligt färre enheter än i dag. Det gäller patienter med ärftlig br[illegible]lokoregionala återfall med kurativ behandlingsmålsättning och patienter m[illegible]:ancer.

25.2.2 Nationell nivåstrukturering

RCC i samverkan har påbörjat ett arbete med nationell nivåstrukturering för cancersjukdomar, och där behandlas i första hand tumörsjukdomar med avancerad kirurgisk behandling, låg incidens eller allvarlig prognos. Det finns ett pågående nomineringsförfarande där nationella och regionala vårdprogramgrupper kan föreslå ytterligare diagnosgrupper. Motiveringen kan vara att tillståndet är sällsynt eller att ett utökat forskningssamarbete är önskvärt och att ett nationellt samarbete kan gagna behandlingsresultaten för den enskilda patienten. Nationell nivåstrukturering behöver inte innefatta centralisering till ett fåtal centrum, men den kan peka på

REMISSVERSION

behov av exempelvis nationella multidisciplinära konferenser för aktuella diagnosgrupper. För bröstcancersjukdomen i allmänhet är den regionala nivåstruktureringen viktigare än den nationella. Vid sällsynta tillstånd eller särskilt svårbehandlade tillstånd bör normering till en nationell nivåstrukturering övervägas. Det gäller vid bland annat graviditetsnära bröstcancer, manlig bröstcancer och icke-operabel primär bröstcancer, samt för patienter med oligometastaser som är aktuella för stereotaktisk radioterapi / kirurgi eller annan tumörutrotande behandling. Ett par av dessa grupper har diskuterats i Stockholm som potentiellt lämpliga för nivåstrukturering.

25.3 Framtidsscenario

Bröstcancer bör redan i dag indelas i olika risknivåer och med avseende på f v olika behandlingsmodaliteter. Molekylärbiologisk diagnostik med genexpres JA-sekvenseringsanalyser och exomsekvenseringsanalyser kommer med r att vara en del av rutindiagnostiken för prognostik och behandlingspredik kan man med genexpressionsdata ge väl så god prognostik som bäst ska" klassifikation, men denna typ av genanalys kommer även att me ga läkemedelstargets, deras heterogenitet och eventuella föränd 15, 126, 1092, 1379, 1380].

I dagsläget pågår 2 prospektiva projekt för att unders r. Dels SCAN B i södra regionen och delar av Uppsala/Örebro-regio tiativet Genome Medicine Sweden; Karolinska Institutet har beslutat att (i första hand återfall), icke-småcellig lungcancer och hematologis

Dessa genombaserade analyser kostar nventionell histopatologisk analys kompletterat med sedvanliga kvalitets stokemiska analyser. Tolkningsarbetet är den komplexa kylärbiologiska analyserna, men förväntas ha stort mervärde för behandling prognostik. Dessa metoder kommer i framtiden vara en av hörnpelarna för ”precision medicine” eller ”personalized medicine”.

För att få stora volymer a dessa komplexa processer är det troligt att dessa analyser inte ko rje region. I stället kommer man möjligen att samla denna diagnosti er i landet. För att detta ska fungera väl krävs en god interaktion och svariga kliniker och de personer som i dag ansvarar för diagnosti

REMISSVERSION

KAPITEL 26

Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer

Sedan 1 januari 2008 finns ett nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NP t de 6 regionala registren. Nya primära fall av invasiv cancer och cancer in situ h än registreras, även de som inte opereras. Fall med kända fjärrmetastaser vid di men har tidigare inte följts inte upp i kvalitetsregistret. Kvalitetsregistret för uppgifter om bröstcancerprocessen såsom ledtider, diagnostik, kirurgi, - och postoperativ onkologisk behandling samt utfall i form av åt ad. Klinikerna som deltar i registreringen rapporterar via den webbaserade IN registreringarna förs över till kvalitetsregistret (http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser register/).

En cancer per bröst kan registreras. Den obligatoriska v anmälningspliktiga tumörer till Cancerregistret görs numera i stäl nmälan till kvalitetsregistret. Täckningsgraden för anmälan till registret är s Data om kirurgi och given behandling har likaledes hög täckning delar av riket ofullständig täckning avseende rapportering av up okoregionala återfall och fjärrmetastaser. Under 2019 inleds dat pporterade utfallsmått.

Sedan 2017 finns en webbaserad i rt från det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer (https://statistik. cancer/). Denna uppdateras 2 gånger/år. Här rapporteras i huvudsak p r mellan regioner och vårdgivare kan kartläggas och relateras till nati riktlinjer och kvalitetsmål. Målnivåerna har i första hand utgått från Eusc essa saknats har målnivåerna utgått från Socialstyrelsen eller profession övas regelbundet och följer de nationella riktlinjerna för bröstcancer.

REMISSVERSION

KAPITEL 27

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Ett urval av kvalitetsindikatorer med målnivåer för bröstcancer visas publikt [illegible]or (https://vardenisiffror.se/). Vården i siffror är ett verktyg för kvalitets- och [illegible]e inom hälso- och sjukvården som finansieras gemensamt av regionerna och f[illegible]ges Kommuner och Regioner (SKR). Kvalitetsindikatorer och andra mått [illegible] faktaunderlag för analys och dialog inom och mellan huvudmän och v[illegible]

Utöver de indikatorer som visas i Vården i siffror har nationellt [illegible]: bröstcancer ytterligare indikatorer som redovisas och analyseras i en årsr[illegible] https://statistik.incanet.se/brostcancer/.

Sedan hösten 2016 sammanställer dessutom nationel[illegible]om bröstcancer varje månad kvalitetsindikatorer (”Koll på läget”) och skickar dem till bland annat verksamhetschefer. Koll på läget kan vara ett värdefullt redskap f[illegible]

REMISSVERSION

KAPITEL 28

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer 2021. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val.aspx.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P[illegible]l. Customizing local and systemic therapies for women with early brea[illegible] Gallen International Consensus Guidelines for treatment of ea[illegible] Annals of oncology : official journal of the European Society f[illegible]/ ESMO. 2021;32(10):1216-35.
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, A[illegible], et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for a[illegible]ancer (ABC 5). Annals of oncology : official journal of the Europea[illegible]dical Oncology / ESMO. 2020;31(12):1623-49.
4. Dödsorsaksregistret: Socialstyrelsen; 2019 [u[illegible]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statist[illegible]la-register/dodsorsaksregistret/.
5. Socialstyrelsen. Statistikdataba[illegible]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/[illegible]
6. Socialstyrelsen. Cancerinciden[illegible]iagnosticerade cancerfall år 2012. Stockholm: Socialstyrelsen[illegible]
7. Socialstyrelsen. Natio[illegible]2013. Bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård[illegible]lstyrelsen, 2013.
8. Engholm G, Fer[illegible]Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, et al. NOF[illegible]e, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countri[illegible]on of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society;[illegible]2016]. Available from: https://www.ancr.nu/cancer-d[illegible]/.
9. N[illegible]Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, r[illegible]BMJ (Clinical research ed). 2000;321(7261):624-8.
10. [illegible]lay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, et [illegible]Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic [illegible]Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society 2014 [illegible]5.04.2014]. Version 6.1:[Available from: www.ancr.nu.
11. [illegible]lsen. Statistik om nyupptäckta cancerfall 2017 Socialstyrelsen; 2017. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/.
12. World Health Organization (WHO), mortality database: WHO; 2014 [12/05/2014]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html.
13. Barlow L, Westergren K, Holmberg L, Talback M. The completeness of the Swedish Cancer Register: a sample survey for year 1998. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2009;48(1):27-33.

REMISSVERSION

14. Screening IUPoBC. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet. 2012;380(9855):1778-86.
15. Johansson LA, Bjorkenstam C, Westerling R. Unexplained differences between hospital and mortality data indicated mistakes in death certification: an investigation of 1,094 deaths in Sweden during 1995. Journal of clinical epidemiology. 2009;62(11):1202-9.
16. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. BMJ (Clinical research ed). 2011;343:d4411.
17. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. The New England journal of me 2010;363(13):1203-10.
18. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. T mammographic screening on breast cancer mortality in Europ ional studies. Journal of medical screening. 2012;19 Suppl 1:14-25.
19. Moss SM, Nystrom L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njo mammographic screening on breast cancer mortality in f trend studies. Journal of medical screening. 2012;19 Suppl 1:26-32.
20. Lakhani SR, Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van d HO Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Re); 2012.
21. Borg Å. Cell- och tumörbiologi. Södertälje: A
22. Navarrete MA, Maier CM, Falzoni R, , Baracat EC, et al. Assessment of the proliferative, apop ation indices of the human mammary epithelium during th f the menstrual cycle. Breast cancer research : BCR. 2005;7
23. Braithwaite D, Izano M, Moo memagi MC, Hiatt RA, et al. Smoking and survival after gnosis: a prospective observational study and systematic review. Breast c ch and treatment. 2012;136(2):521-33.
24. Continuous Update P iet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer Surviviors: Worl nd International/American Institute for Cancer Researc http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivo
25. Singleta factors for breast cancer. Annals of surgery. 2003;23
26. H m A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. S ance for breast cancer in women treated with chest radiation oiescent, or young adult cancer. Annals of internal medicine. 55; W144-54.
27. e K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast update for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal 2009;151(10):727-37, w237-42.
28. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer: World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research; 2017. Available from: http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports/breast-cancer.
29. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(11):1329-33.

REMISSVERSION

30. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. The New England journal of medicine. 2008;359(20):2143-53.
31. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. Cancer causes & control : CCC. 2001;12(6):491-500.
32. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet. 2002;360(9328):187-95.
33. Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. Steroids. 2011;76(8):812-5.
34. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast can[illegible]ws Clinical oncology. 2011;8(11):669-76.
35. Magnusson CR, G. Hormonbehandling i klimakteriet ökar risk[illegible] Läkartidningen. 2005.
36. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Arag[illegible] Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and [illegible]enopausal women. JAMA : the journal of the American Medica[illegible]4(15):1684-92.
37. Type and timing of menopausal hormone therapy ar[illegible]isk: individual participant meta-analysis of the worldwide ep[illegible] Lancet. 2019;394(10204):1159-68.
38. Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves G. M[illegible]erapy and 20-year breast cancer mortality. Lancet. 2019;394(10[illegible]
39. Breast cancer and hormonal c[illegible]nalysis of individual data on 53 297 women with breast car[illegible]n without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lance[illegible]-27.
40. Cibula D, Gompel A, Mue[illegible]ia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraceptio[illegible]ancer. Human reproduction update. 2010;16(6):631-50.
41. Fabre A, Fourni[illegible]eux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, et al. Oral progesta[illegible]nd breast cancer risk. British journal of cancer. 2007;96[illegible]
42. Lyytinen[illegible]kala O, Pukkala EI. A case-control study on hormone therapy[illegible] breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as w[illegible] of cancer Journal international du cancer. 2010;126(2):483-9.
43. V[illegible]Veldhuis WB, Mann RM, Pijnappel RM, Peeters PH, et al. [illegible]st density affects performance of digital screening mammography. Breast [illegible]nd treatment. 2017;162(1):95-103.
44[illegible]aff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et al. [illegible]aphic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. Journal of [illegible]al Cancer Institute. 2014;106(5).
45. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2006;15(6):1159-69.
46. Kusano AS, Trichopoulos D, Terry KL, Chen WY, Willett WC, Michels KB. A prospective study of breast size and premenopausal breast cancer incidence. International journal of cancer Journal international du cancer. 2006;118(8):2031-4.

REMISSVERSION

47. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakarin J, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. 2013;25(5):368-87.
48. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. International journal of cancer Journal international du cancer. 2007;121(4):856-62.
49. Xue F, Michels KB. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. The lancet oncology. 2007;8(12):1088-100.
50. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, et al. A [illegible] dose-response relationship between night shift work and the risk of [illegible] nals of oncology : official journal of the European Society for Medical O[illegible] O. 2013;24(11):2724-32.
51. Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekbom A. The association betw[illegible] hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort [illegible] incidence after parathyroidectomy. Endocrine-related cancer. 2007[illegible]
52. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thy[illegible] ociated with breast cancer: a meta-analysis. Breast cancer research and t[illegible] 33(3):1169-77.
53. IARC. A review of human carcinogens. Part [illegible] ndoor combustions. Lyon: 2009.
54. Johnson KC, Miller AB, Collishaw N[illegible] nd SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smo[illegible] er risk: the report of the Canadian Expert Panel on To[illegible] er Risk (2009). Tobacco control. 2011;20(1):e2.
55. Michels KB, Xue F, Colditz G[illegible] d and spontaneous abortion and incidence of breast cancer [illegible] men: a prospective cohort study. Archives of internal medicine. 200[illegible]
56. Chen Q, Lang L, Wu [illegible] ; X, Li T, et al. A meta-analysis on the relationship between exposu[illegible] the risk of female breast cancer. PloS one. 2013;8([illegible]
57. Lin Y, W[illegible] X, Peng L, Shan G, et al. Striking life events associated with pri[illegible] sceptibility in women: a meta-analysis study. Journal of e[illegible] ncer research : CR. 2013;32(1):53.
58. S[illegible] naral JJ, Fernandes PF, Galvao CM, Fernandes AF. Association b[illegible] cancer in women: a meta-analysis. Cadernos de saude publica. [illegible] 3455-65.
59. [illegible] rs MP, Borne BV. The association between stressful life events and [illegible] k: a meta-analysis. International journal of cancer Journal international du [illegible] 03;107(6):1023-9.
60. [illegible] er MJ, Jones ME, Wright LB, Griffin J, McFadden E, Ashworth A, et al. Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. Breast cancer research : BCR. 2016;18(1):72.
61. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA oncology. 2016.

REMISSVERSION

62. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. The Proceedings of the Nutrition Society. 2008;67(3):253-6.
63. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013;381(9880):1827-34.
64. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383(9922):1041-8.
65. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, [illegible] anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results [illegible] controlled trial. Lancet. 2020;395(10218):117-22.
66. Sestak I, Singh S, Cuzick J, Blake GM, Patel R, Gossiel F, et al [illegible] eral density at 3 years in postmenopausal women receiving a [illegible] the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, ra [illegible] -controlled trial. The lancet oncology. 2014;15(13):1460-8.
67. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred [illegible] Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional [illegible] cancer in postmenopausal women with locally excised [illegible] situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled t [illegible] 0021):866-73.
68. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, [illegible] rski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-c [illegible] pausal women. The New England journal of medicine. [illegible]
69. Nelson HD, Fu R, Zakher B. [illegible] M. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Brea [illegible] nen: Updated Evidence Report and Systematic Review for the [illegible] ve Services Task Force. JAMA : the journal of the American Medical As [illegible] 22(9):868-86.
70. Visvanathan K, I [illegible] Brewster AM, Davidson NE, DeCensi A, et al. Use of Endo [illegible] Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideli [illegible] ical oncology : official journal of the American Society of Clini [illegible] (33):3152-65.
71. O [illegible] V, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. M [illegible] e Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force R [illegible] ent. JAMA : the journal of the American Medical Association. [illegible] 67.
72. [illegible] Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence [illegible] progestin on breast cancer and mammography in healthy [illegible] pausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA : the [illegible] the American Medical Association. 2003;289(24):3243-53.
73. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. The lancet oncology. 2012;13(5):476-86.
74. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(7):475-82.

REMISSVERSION

75. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. The lancet oncology. 2009;10(2):135-46.
76. Fahlen M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(1):52-9.
77. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. British journal of cancer. 2013;108(11):2205-40.
78. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Ru[illegible]erm effects of mammography screening: updated overview of the Swedis[illegible]als. Lancet. 2002;359(9310):909-19.
79. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. S[illegible]al: impact of mammographic screening on breast cancer mortality[illegible] Radiology. 2011;260(3):658-63.
80. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer[illegible]hy. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;6:Cd[illegible]
81. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Overdia[illegible]omen attending a population-based mammography screening p[illegible]urnal of cancer Journal international du cancer. 2013;133(3):[illegible]
82. van Schoor G, Moss SM, Otten JD, D[illegible]Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breas[illegible]o screening. British journal of cancer. 2011;104(6):910-4.
83. Njor S, Nystrom L, Moss S, P[illegible]han N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening i[illegible]ncidence-based mortality studies. Journal of medical screeni[illegible] 1:33-41.
84. Paci E. Summary of the er[illegible]east cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of t[illegible]rm balance sheet. Journal of medical screening. 2012;19 Suppl 1:[illegible]
85. Melnikc[illegible]EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplen[illegible]st Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review[illegible]e Services Task Force. Annals of internal medicine. 2016;16[illegible]
86. T[illegible]y RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial o[illegible] in Shanghai: final results. Journal of the National Cancer [illegible]+(19):1445-57.
87[illegible]7, Wang WW, Chen FL, Pan LD, Yuan Y, et al. [Evaluation on the effect [illegible]egarding breast self-examination for decreasing breast cancer mortality]. [illegible] liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi. 2006;27(11):985-90.
88[illegible]v VF, Manikhas AG, Moiseenko VM, Protsenko SA, Kharikova RS, Seleznev IK, et al. [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. Voprosy onkologii. 2003;49(4):434-41.
89. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(9):942-9.
90. Zackrisson S, Lang K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Fornvik D, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmo Breast

REMISSVERSION

Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. The lancet oncology. 2018;19(11):1493-503.
91. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10016):341-8.
92. Gartlehner G, Thaler K, Chapman A, Kaminski-Hartenthaler A, Berzaczy D, Van Noord MG, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(4):Cd009632.
93. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D [illegible] w: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for [illegible] nals of internal medicine. 2008;148(9):671-9.
94. Vreemann S, Gubern-Merida A, Schlooz-Vries MS, Bult P, van [illegible] gge N, et al. Influence of Risk Category and Screening Round [illegible] MR Imaging and Mammography Screening Program in Carri[illegible] Mutation and Other Women at Increased Risk. Radiology. 2018;28[illegible]
95. Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PH, Loo CE, Mann [illegible] D, et al. MR Imaging as an Additional Screening Modality for the I[illegible] cer in Women Aged 50-75 Years with Extremely Dense Breasts: [illegible] Study Design. Radiology. 2015;277(2):527-37.
96. Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan [illegible] DD, et al. Breast Cancers Detected at Screening MR Im[illegible] tients at High Risk: Method of Detection Reflects Tumor I[illegible]. Radiology. 2016;280(3):716-22.
97. Li T, Marinovich ML, Houssa[illegible] nosynthesis (3D mammography) for breast cancer screening an[illegible] of screen-recalled findings: review of the evidence. Expert revie[illegible] therapy. 2018;18(8):785-91.
98. European Commissi[illegible] reast Cancer. Further assessment after the mammogram [u[illegible] Available from: https://healthcare-quality.j[illegible]-breast-cancer-guidelines/diagnosis#.
99. Mann R[illegible] man JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnos[illegible] ection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the br[illegible] literature. Breast cancer research and treatment. 2008;107(1):1-1[illegible]
100. T[illegible] vey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative [illegible] MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. [illegible] (9714):563-71.
10[illegible] delin K, Karlsson A, Aberg W, Lofgren L, Iliescu G, et al. Preoperative [illegible] e breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, [illegible] d, multicenter study. World journal of surgery. 2014;38(7):1685-93.
102. Gervais MK, Maki E, Schiller DE, Crystal P, McCready DR. Preoperative MRI of the breast and ipsilateral breast tumor recurrence: Long-term follow up. Journal of surgical oncology. 2017;115(3):231-7.
103. Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, et al. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(5):392-401.

104. Ahsberg K, Gardfjell A, Nimeus E, Ryden L, Zackrisson S. The PROCEM study protocol: Added value of preoperative contrast-enhanced mammography in staging of malignant breast lesions - a prospective randomized multicenter study. BMC cancer. 2021;21(1):1115.
105. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(2):277-85.
106. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metasta: a method for early therapy evaluation? Journal of clinical oncology : o the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(6):1470-7.
107. Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, Midolo P, Stuckey J, Ho of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour res y using serial FDG-PET. Breast cancer research : BCR. 20
108. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L, Wobbes T. Preopera histological diagnosis of breast lesions: A critical review. Europe Oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncolog Association of Surgical Oncology. 2010;36(10):934-40.
109. Svensk Förening för Patologi. KVAST-doku 0 Jan]. Available from: http://www.svfp.se/brostpatologi.
110. Simmons C, Miller N, Geddie W, Gia Dranitsaris G, et al. Does confirmatory tumor biopsy alt ancer patients with distant metastases? Annals of oncolog e European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(9
111. Thompson AM, Jordan LI lerson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparis biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Bre n Tissues Study (BRITS). Breast cancer research : BCR. 2010;12(6)
112. Lindstr röm, G., Wilking, U., Lidbrin, E., Armstrong, A., Karlsso Bergh, J. Controversies in the Management of Metasta logic Evaluation of Breast Cancer - should metastases be biopsied? ty of Clinical Oncology; 2010.
113. I , Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. C er markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, ermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor rnal of clinical oncology : official journal of the American Society of gy. 2012;30(21):2601-8.
11 , Karlsson E, Skoog L, Hatschek T, Lidbrink E, Elmberger G, et al. HER2 population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. Breast cancer research and treatment. 2011;125(2):553-61.
115. Falck AK, Bendahl PO, Chebil G, Olsson H, Ferno M, Ryden L. Biomarker expression and St Gallen molecular subtype classification in primary tumours, synchronous lymph node metastases and asynchronous relapses in primary breast cancer patients with 10 years' follow-up. Breast cancer research and treatment. 2013;140(1):93-104.
116. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World journal of surgery. 2008;32(6):964-70.

REMISSVERSION

117. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). Vård i Norden1998.
118. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science (New York, NY). 2018;359(6378):926-30.
119. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. Archives of pathology & laboratory medicine. 2018;142(10):1242-53.
120. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M [illegible] et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: h[illegible]t Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of E[illegible]er 2013. Annals of oncology : official journal of the European So[illegible]ology / ESMO. 2013;24(9):2206-23.
121. Breast tumours. Lyon: International Agency for Researc[illegible]
122. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred E [illegible]l. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathol[illegible]eatment 1999. Archives of pathology & laboratory medicine. 2000;[illegible]
123. AJCC Cancer Staging Manual (Edge, Ajcc Ca[illegible]h Edition. Stephen Edge DRB, Carolyn C. Compton, April G.[illegible]L. Greene, Andrew Trotti editor. Chicago: Springer.
124. EBCTCG. Effects of chemotherapy a[illegible]or early breast cancer on recurrence and 15-year surviva[illegible]ed trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative[illegible]65(9472):1687-717.
125. Krop I, Ismaila N, Andre F. B[illegible]lyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuv[illegible]rapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: Americ[illegible]inical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. Jou[illegible]cology : official journal of the American Society of Clinical Oncolog[illegible]7.
126. Compre[illegible]its of human breast tumours. Nature. 2012;49[illegible]
127. Ullah I, [illegible] A, Kjallquist U, Stalhammar G, Lovrot J, et al. Evolut[illegible]etastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary ly[illegible] of clinical investigation. 2018;128(4):1355-70.
128. S[illegible]irani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression [illegible]t carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. [illegible]he National Academy of Sciences of the United States of America. [illegible]9-74.
12[illegible] [illegible]O, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of [illegible]reast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. Journal of the National Cancer Institute. 2021;113(7):808-19.
130. Ehinger A, Malmstrom P, Bendahl PO, Elston CW, Falck AK, Forsare C, et al. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2017;56(1):68-74.
131. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy.

REMISSVERSION

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(28):4414-22.
132. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. The Breast. 2003;12(5):320-7.
133. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast cancer research and treatment. 2019;173(2):343-52.
134. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expressio[illegible]r breast oncologists. Nature reviews Clinical oncology. 2012;9(1):48-5[illegible]
135. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, e[illegible] Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Bre[illegible] England journal of medicine. 2016;375(8):717-29.
136. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al[illegible] recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast ca[illegible] gland journal of medicine. 2004;351(27):2817-26.
137. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc I[illegible] al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic [illegible] ical oncology : official journal of the American Society of C[illegible] 09;27(8):1160-7.
138. Saal LH, Vallon-Christersson J, Hakki[illegible] bau D, Winter C, et al. The Sweden Cancerome Analysis Networ[illegible] itiative: a large-scale multicenter infrastructure tow[illegible] cancer genomic analyses in the clinical routine. Genome n[illegible]
139. Stalhammar G, Fuentes Marti[illegible] n NP, Molholm I, Kis L, et al. Digital image analysis outp[illegible] biomarker assessment in breast cancer. Modern pathology : a[illegible] of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;[illegible]
140. Robertson S, Az[illegible] artman J. Digital image analysis in breast patholo[illegible]; techniques to artificial intelligence. Translational researc[illegible]y and clinical medicine. 2018;194:19-35.
141. Shames[illegible] evolving genomic classification of lung cancer. The Journal o[illegible] 121-33.
142. E[illegible]man AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating H[illegible]2 gene amplification negative breast cancer. Cancer discovery. [illegible]
14[illegible], Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM, et al. [illegible]sitol 3-Kinase alpha-Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in [illegible]Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. Journal of [illegible]cology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(13):1291-9.
144. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nature genetics. 2013;45(12):1446-51.
145. Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(3):365-73.

REMISSVERSION

146. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nature medicine. 2017;23(6):703-13.
147. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(22):2108-21.
148. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(1):105-13.
149. Bense RD, Sotiriou C, Piccart-Gebhart MJ, Haanen JB, van Vugt M et al. Relevance of Tumor-Infiltrating Immune Cell Composition and Fur sease Outcome in Breast Cancer. Journal of the National Cancer Ins
150. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pr evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in b ns by an International TILs Working Group 2014. Annals al journal of the European Society for Medical Oncology / ESM
151. Hessler LK, Molitoris JK, Rosenblatt PY, Bellavance M, Tkaczuk KHR, et al. Factors Influencing Management and Ou ccult Breast Cancer with Axillary Lymph Node Involvement: An al Cancer Database. Annals of surgical oncology. 2017;24(
152. Macedo FI, Eid JJ, Flynn J, Jacobs M urgical Management for Occult Breast Carcinoma: A M l oncology. 2016;23(6):1838-44.
153. Wu SG, Zhang WW, Sun JY. X, et al. Comparable Survival between Additional Radiot Surgery in Occult Breast Cancer after Axillary Lymph Node Dis opulation-based Analysis. Journal of Cancer. 2017;8(18):3849-55.
154. Chávarri-Guerra dricks CB, Wilbur D, Cescon T, Hake C, et al. Breast c hic variants among women 61 years and older with triple negative geriatric oncology. 2021;12(5):749-51.
155. Thorlac jarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, et al. St CA2 mutation with high carrier frequency in a small population. A n genetics. 1997;60(5):1079-84.
156. S acholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk ted with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi England journal of medicine. 1997;336(20):1401-8.
15 penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series ancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. British journal of cancer.)):1301-8.
158. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science (New York, NY). 2003;302(5645):643-6.
159. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. American journal of human genetics. 1995;56(1):265-71.
160. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. American journal of human genetics. 1995;57(6):1457-62.

REMISSVERSION

161. Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. American journal of human genetics. 2001;68(2):410-9.
162. Szelei-Stevens KA, Kuske RR, Yantsos VA, Cederbom GJ, Bolton JS, Fineberg BB. The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(4):943-9.
163. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. Cancer. 2001;91(10):1845-53.
164. Shahedi K, Emanuelsson M, Wiklund F, Gronberg H. High risk of [illegible]st carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 [illegible]. Cancer. 2006;106(6):1237-42.
165. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, [illegible]ast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Jou[illegible]ficial journal of the American Society of Clinical Oncology. 2[illegible].
166. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concanno[illegible]. Population-based study of the risk of second primary contralate[illegible]associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. Jo[illegible]y : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2[illegible].
167. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentili[illegible]ensz N, Sagona A, et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/[illegible]e we approaching an answer? Annals of surgical oncology. 2[illegible]
168. Haffty BG, Harrold E, Khan [illegible], Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-[illegible]BRCA1/2 status. Lancet. 2002;359(9316):1471-7.
169. Kirova YM, Savignoni A, [illegible], de La Rochefordiere A, Salmon RJ, This P, et al. Is the breast-conse[illegible]with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers[illegible]nd review of the literature. Breast cancer research and trea[illegible]6.
170. Metcalf[illegible]h P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Risk of ipsilater[illegible]CA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast cancer research a[illegible]):287-96.
171. E[illegible], Saquib N, Natarajan L, Patterson RE, Bardwell W, et al. F[illegible]l breast cancer events, and mortality among early-stage breast [illegible]findings from the WHEL Study. Cancer causes & control : CCC. [illegible]5.
17[illegible]AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year [illegible]tutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-[illegible]stage I/II breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(16):2437-43.
173. Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, Johannsson OT, Borg A, Henriksson K, et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2014;147(3):571-8.
174. Davey MG, Davey CM, Ryan É J, Lowery AJ, Kerin MJ. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis. Breast. 2021;56:26-34.

REMISSVERSION

175. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(15):1310-6.
176. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. Familial cancer. 2012;11(2):235-42.
177. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. Journal of Clinical Oncology. 2019;38(7):674-85.
178. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovari[illegible]7. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. [illegible]
179. Li-Fraumeni Syndrome 2013 2013.
180. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome [updated June 2, 2016 2[illegible] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/.
181. Peutz-Jeghers Syndrome [updated July 14, 2016 2016. A[illegible] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266.
182. Hereditary Diffuse Gastric Cancer [updated July 31,[illegible] from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/.
183. Neurofibromatosis 1 [updated September 4,[illegible]om: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK[illegible]
184. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou A[illegible]rtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the pre[illegible]r risk. The New England journal of medicine. 2015;372([illegible]
185. Tung N, Domchek SM, Stadle[illegible]ouch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-pene[illegible]ility mutations. Nature reviews Clinical oncology. 2016;13[illegible]
186. Dorling L, Carvalho S, All[illegible]ez-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk G[illegible]n Analysis in More than 113,000 Women. The New England jo[illegible]21;384(5):428-39.
187. Hu C, H[illegible]uang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Gene[illegible]n Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2021;38[illegible]
188. Schmidt[illegible]F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA, et al. Age-a[illegible]fic Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC C[illegible]l oncology : official journal of the American Society of Clinical [illegible]34(25):2750-60.
18[illegible]eveld N, Weemaes CM, Jongmans MC, Janssens GO, Taylor AM, et al. [illegible]ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-[illegible]d evidence-based guideline. Clinical genetics. 2016;90(2):105-17.
19[illegible]M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):542-8.
191. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, Bolla MK, Nevanlinna H, Van't Veer LJ, et al. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(35):4308-16.

REMISSVERSION

192. Adank MA, Jonker MA, Kluijt I, van Mil SE, Oldenburg RA, Mooi WJ, et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. Journal of medical genetics. 2011;48(12):860-3.
193. Kilpivaara O, Vahteristo P, Falck J, Syrjakoski K, Eerola H, Easton D, et al. CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk. International journal of cancer Journal international du cancer. 2004;111(4):543-7.
194. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkas K, Couch F, Tischkowitz M, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. Journal of medical genetics. 2016;53(12):800-11.
195. Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MPG, Janssen LAM, Borg Å, E[illegible]al. The BRCA1 c. 5096G>A p.Arg1699[illegible] intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation a[illegible]ions for clinical management from the ENIGMA consortium. Jour[illegible]. 2018;55(1):15.
196. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi[illegible], et al. Sequence variant classification and reporting: recommen[illegible]ring the interpretation of cancer susceptibility genetic test res[illegible] 2008;29(11):1282-91.
197. Basu NN, Ross GL, Evans DG, Barr L. The[illegible]or contralateral risk-reducing mastectomy. World journal of surgi[illegible]13:237.
198. Daly MB, Pal T, Buys SS, Dickson P, [illegible]AI. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Fam[illegible]ment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: National Compreh[illegible]N); 2021 [updated August 11, 2021]. Available from: http[illegible]delines/guidelines-detail?category=2&id=1503.
199. Kerlikowske K, Grady D, [illegible]ock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-an[illegible]. The journal of the American Medical Association. 1995;273[illegible]
200. Kolb TM, Lichy [illegible]nparison of the performance of screening mamm[illegible]tion, and breast US and evaluation of factors that influenc[illegible]825 patient evaluations. Radiology. 2002;225(1):165-75.
201. Mitchel[illegible]arren R, Peock S, Brown J, Davies R, et al. Mammographic d[illegible]risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Cancer Res. 2[illegible]
202. T[illegible]hoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont [illegible]A1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a [illegible]ently contribute to a frequent false-negative mammography. International [illegible]: Journal international du cancer. 2002;102(1):91-5.
20[illegible]Yang WT, Choo HF. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. [illegible]99;353(9169):2070-1.
204. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. Radiology. 2001;221(3):641-9.
205. Leach MO, Eeles RA, Turnbull LW, Dixon AK, Brown J, Hoff RJ, et al. The UK national study of magnetic resonance imaging as a method of screening for breast cancer (MARIBS). Journal of experimental & clinical cancer research : CR. 2002;21(3 Suppl):107-14.

206. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. Breast cancer research and treatment. 2000;63(1):53-60.
207. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2004;292(11):1317-25.
208. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARI 2005;365(9473):1769-78.
209. Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography sur en at increased risk for breast cancer: recommendations using an evi . Academic radiology. 2008;15(12):1590-5.
210. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher , et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk wome i-institution breast cancer screening study. Radiology. 2007;244(2
211. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Sa usumeci R, et al. Multicenter comparative multimodality surve etic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim 007;242(3):698-715.
212. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D . Prospective study of breast cancer incidence in women with a BR on under surveillance with and without magnetic resonan oncology : official journal of the American Society of Clinic 3):1664-9.
213. Hogg R, Friedlander M. Biolo cancer: implications for screening women at high genetic risk al oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncolo):1515-27.
214. Kauff ND, Barakat R salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BR al of clinical oncology : official journal of the America ology. 2007;25(20):2921-7.
215. Castro I nders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germlir re associated with higher risk of nodal involvement, distant m val outcomes in prostate cancer. Journal of clinical oncology : o erican Society of Clinical Oncology. 2013;31(14):1748-57.
216. A A, Trachtenberg J, Sun P, Narod SA, et al. The impact of a n on mortality from screen-detected prostate cancer. British journal of (6):1238-40.
21 ge EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate eening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial round of the IMPACT study. European urology. 2014;66(3):489-99.
218. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. British journal of cancer. 2012;106(10):1697-701.
219. Howlader M, Heaton N, Rela M. Resection of liver metastases from breast cancer: towards a management guideline. International journal of surgery (London, England). 2011;9(4):285-91.
220. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthai E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term

Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(17):2010-9.
221. Nationellt vårdprogram bukspottkörtelcancer Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 30 Jan]. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/bukspottkortelcancer/.
222. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. The New England journal of medicine. 1999;340(2):77-84.
223. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta cy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene m Journal of the National Cancer Institute. 2001;93(21):1633-7.
224. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Log Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bil women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. The New E 2001;345(3):159-64.
225. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, L , et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutat cancer risk and mortality. JAMA : the journal of the Americ ?2010;304(9):967-75.
226. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, iction and survival benefit of prophylactic surgery in BRC systematic review. American journal of surgery. 2016;212(4):660-9.
227. Mocellin S, Pilati P, Briarava M noprevention: A Network Meta-Analysis of Randomized nal of the National Cancer Institute. 2016;108(2).
228. Moorman PG, Havrilesky Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contracepti ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the Ar nical Oncology. 2013;31(33):4188-98.
229. Beral V, R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collabor om 45 epidemiological studies including 23,257 women with ov 03 controls. Lancet. 2008;371(9609):303-14.
230. K ling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ, et al. F in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for s Annals of surgery. 2010;251(3):488-92.
231. , Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et n of contralateral breast cancer and survival after contralateral tectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. British journal of 05;93(3):287-92.
232. R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2016;22(15):3971-81.
233. Davey MG, Davey CM, Ryan ÉJ, Lowery AJ, Kerin MJ. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers – A systematic review and meta-analysis. The Breast. 2021;56:26-34.
234. Hallam S, Govindarajulu S, Huckett B, Bahl A. BRCA1/2 Mutation-associated Breast Cancer, Wide Local Excision and Radiotherapy or Unilateral Mastectomy: A Systematic

REMISSVERSION

Review. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2015;27(9):527-35.
235. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(21 Suppl):100s-3s.
236. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(15):1547-53.
237. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. In[illegible] carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hered[illegible]an cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mut[illegible]gic oncology. 2005;97(2):457-67.
238. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin J[illegible] Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive w[illegible]r ovarian cancer risk reduction. Journal of clinical oncolog[illegible]of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(25):[illegible]
239. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff[illegible]l. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 m[illegible]phylactic oophorectomy. Journal of clinical oncology :[illegible]he American Society of Clinical Oncology. 2000;18(14):2728-[illegible]
240. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, [illegible], Louwe LA, De Kroon CD, et al. Outcome and Prognostic[illegible]Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study a[illegible]linical Oncology. 2018;30(8):463-71.
241. Li X, You R, Wang X, Liu [illegible] et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1</[illegible]xit;em>BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and S[illegible]v. Clinical Cancer Research. 2016;22(15):3971.
242. Eleje GU, Eke A[illegible]nebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing[illegible]-[illegible]horectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutatio[illegible]e of Systematic Reviews. 2018(8).
243. Kotsop[illegible]Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral C[illegible]t Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. J[illegible]ncer Institute. 2017;109(1).
244. H[illegible] Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in [illegible]carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic [illegible]f cancer research and clinical oncology. 2021;147(7):2035-45.
24[illegible] McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting [illegible]repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. [illegible]7035):917-21.
246. Borst P, Rottenberg S, Jonkers J. How do real tumors become resistant to cisplatin? Cell cycle (Georgetown, Tex). 2008;7(10):1353-9.
247. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019.

REMISSVERSION

248. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Annals of Oncology. 2020;31(11):1526-35.
249. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Marczyk E, Jasiowka M, Gronwald J, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. Breast cancer research and treatment. 2014;147(2):401-5.
250. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;2
251. Tutt Aea. TNT: A Randomized Phase III Trial of Carboplatin comp axel for Patients with Metastatic or Recurrent Locally Advanced Triple N A 1/2 Breast Cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 20
252. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rast Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated England journal of medicine. 2021;384(25):2394-405.
253. Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by spe st cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. BMJ ed). 1996;312(7024):145-8.
254. Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multic ncer clinics. Do they work? Cancer. 1997;79(12):2380-4.
255. Chang JH, Vines E, Bertsch H, Frake osato EF, et al. The impact of a multidisciplinary breast ca ons for patient management: the University of Pennsylvania 01;91(7):1231-7.
256. Dooley WC, Bong J, Parker I. ed outcomes for breast cancer between surgical oncologis geons. Annals of surgical oncology. 2011;18(12):3248-51.
257. Houssami N, Sainsbu er: multidisciplinary care and clinical outcomes. European journa England : 1990). 2006;42(15):2480-91.
258. Patkar V Jones A, Fox J, Keshtgar M. Cancer multidisciplinary team m ges, and the role of clinical decision support technology. Internat t cancer. 2011;2011:831605.
259. B helius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview o n breast cancer. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2
26 r Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(2):CD005002.
26 g-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early cer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. The ology. 2017.
262. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(10):1541-57.
263. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant

REMISSVERSION

pathologic tumor response in operable breast cancer patients. Annals of surgical oncology. 2011;18(11):3160-3.
264. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009;45(2):228-47.
265. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. The New England journal of medicine. 2017;376(22):2147-59.
266. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Ver[illegible] in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Ne[illegible] Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. Journal of clinical oncolog[illegible]l of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(23):2539-5[illegible]
267. Loibl S, Marme F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, [illegible] Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Ne[illegible] The Penelope-B Trial. Journal of clinical oncology : official jo[illegible]ican Society of Clinical Oncology. 2021;39(14):1518-30.
268. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu[illegible] erm Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Assc[illegible] ncer Burden and Breast Cancer Subtype. Journal of clinical on[illegible] rnal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35[illegible]
269. Hug V, Hortobagyi GN, Drewinko B[illegible] n-citrate counteracts the antitumor effects of cytotoxic [illegible] al oncology : official journal of the American Society of Cli[illegible] (12):1672-7.
270. Pritchard KI, Paterson AH. P[illegible] Pater J. Increased thromboembolic complications with concur[illegible] d chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for wom[illegible] st cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [illegible] te Group. Journal of clinical oncology : official journal of the Ar[illegible] nical Oncology. 1996;14(10):2731-7.
271. Kataoka[illegible] a Y, Sawada N, Yasuno H, Kondoh K, et al. Antitumor activity [illegible] py in premenopausal and postmenopausal models with human [illegible] fts. Oncology reports. 2012;27(2):303-10.
272. E[illegible] D-test före behandling med fluorouracil, kapecitabin och t[illegible] elsverket; 2020. Available from: h[illegible] erket.se/sv/nyheter/ema-rekommenderar-dpd-test-fore-[illegible] -fluorouracil-kapecitabin-och-tegafur.
27[illegible] unenburg C, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et [illegible] ype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients [illegible] r: a prospective safety analysis. The lancet oncology. 2018;19(11):1459-67.
27[illegible] M, Lunenburg C, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;107:60-7.
275. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-72.
276. Mougalian SS, Hernandez M, Lei X, Lynch S, Kuerer HM, Symmans WF, et al. Ten-Year Outcomes of Patients With Breast Cancer With Cytologically Confirmed Axillary Lymph

Node Metastases and Pathologic Complete Response After Primary Systemic Chemotherapy. JAMA oncology. 2016;2(4):508-16.
277. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(34):3883-91.
278. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysi[illegible]gy. 2016;2(6):751-60.
279. Guidance for Industry. Pathological Complete Response in Neoadju[illegible]of Hogh-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to S[illegible] Approval U.S Food & Drug; [cited 2020 30 Jan]. Available fr[illegible] http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegu[illegible]es/default.htm.
280. European Medicines Agency. The role of the pathol[illegible]Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies Londo[illegible]edicines Agency (EMA); [cited 2020 30 Jan]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/d[illegible]cientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf.
281. von Minckwitz G, Procter M, de Azar[illegible]Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Tra[illegible]tive Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2[illegible]
282. Piccart-Gebhart M, Holmes E[illegible]ja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Tr[illegible]arly Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Br[illegible]sults From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Tra[illegible]ment Optimization Trial. Journal of clinical oncology : offici[illegible]rican Society of Clinical Oncology. 2016;34[illegible]
283. Bear HI[illegible] Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor r[illegible]quential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin a[illegible]reliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and E[illegible]-27. Journal of clinical oncology : official journal of the A[illegible]cal Oncology. 2003;21(22):4165-74.
284. [illegible]son S, Smith RE, Geyer CE, Jr., Mamounas EP, Fisher B, et al. [illegible]erative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin [illegible]namide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and [illegible]ject Protocol B-27. Journal of clinical oncology : official journal of the [illegible]Society of Clinical Oncology. 2006;24(13):2019-27.
285. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, Brain E, et al. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2011;12(6):527-39.
286. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative

oncology group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(13):2988-95.
287. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2002;8(5):1073-9.
288. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(25):5
289. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in t treatment of breast cancer: does the sequence matter? Annals of onc journal of the European Society for Medical Oncology / ESM
290. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Den taxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemothe (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. The 016;17(3):345-56.
291. Furlanetto J, Jackisch C, Untch M, Schneeweiss A, S tas B, et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel 125 mg/m2 and n2 compared to paclitaxel in early high-risk breast cancer. Re djuvant randomized GeparSepto study (GBG 69). Breast c tment. 2017;163(3):495-506.
292. Zong Y, Wu J, Shen K. Nanoparticle xel as neoadjuvant chemotherapy of breast cance -analysis. Oncotarget. 2017;8(10):17360-72.
293. von Minckwitz G, Untch M, N fmann M, Kummel S, et al. Impact of treatment characteristics different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the Germa nemotherapy trials. Breast cancer research and treatment. 2011;125(1
294. von Minckwitz C SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Respon emotherapy for breast cancer. Journal of clinical oncolog American Society of Clinical Oncology. 2013;31
295. L Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of t rib plus carboplatin or carboplatin alone to standard n y in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, le lancet oncology. 2018;19(4):497-509.
29 y DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of arboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel y dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete ates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(1):13-21.
297. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. The lancet oncology. 2014;15(7):747-56.
298. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and

REMISSVERSION

meta-analysis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(7):1497-508.
299. Nanda R. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: Results for high-risk breast cancer: Results fron the I-SPY 2 Trial. ASCO Annual Meeting2017.
300. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2020;382(9):810-21.
301. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anth chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with ea negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, e Lancet. 2020;396(10257):1090-100.
302. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer J l phase II study investigating durvalumab in addition to a neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cance d biomarker analysis of GeparNuevo study. Annals of oncology : European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(8):
303. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouver orgoulias V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chen s with HER2-positive breast cancer: a systematic review and 2011;20(6):485-90.
304. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V , Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy w djuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy al R2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a ra periority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2 -84.
305. von Minckwitz G, Rezai M aschning PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in addition to anthrac e-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast c -Quattro study. Journal of clinical oncology : official j ociety of Clinical Oncology. 2010;28(12):2015-23.
306. Untch M S, Jonat W, Meerpohl HG, Lichinitser M, et al. First-line tras in and cyclophosphamide therapy in patients with human epiderm eceptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and e rceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. J y : official journal of the American Society of Clinical 28(9):1473-80.
30 an VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. rubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus ab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as nt treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2013;14(13):1317-25.
308. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Disease-Free and Overall Survival Among Patients With Operable HER2-Positive Breast Cancer Treated With Sequential vs Concurrent Chemotherapy: The ACOSOG Z1041 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2018.
309. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Kuemmel S, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic

REMISSVERSION

Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(26):3046-54.

310. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke EM, Augustin D, Kuemmel S, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzum[illegible] paclitaxel. Annals of oncology : official journal of the European Soc[illegible] Oncology / ESMO. 2017;28(11):2768-72.

311. Valachis A, Nearchou A, Lind P, Mauri D. Lapatinib, trastuzu[illegible]n added to preoperative chemotherapy for breast cancer: a meta-[illegible]d evidence. Breast cancer research and treatment. 2012;13[illegible]

312. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holme[illegible] Swaby RF, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive ea[illegible] (ALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, mult[illegible]trial and their association with pathological complete respo[illegible]gy. 2014;15(10):1137-46.

313. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Ron[illegible]MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastu[illegible] locally advanced, inflammatory, or early HER2-[illegible]here): a randomised multicentre, open-label, phase[illegible]logy. 2012;13(1):25-32.

314. van Ramshorst MS, van der V[illegible]n ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO, et al. Neoad[illegible]rapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 bl[illegible]HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-lab[illegible]hase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(12):163[illegible]

315. van der[illegible]MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink [illegible]ow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthrac[illegible]e of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive[illegible] (Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 T[illegible]21;7(7):978-84.

316. H[illegible]ng KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant [illegible]mtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor [illegible] Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. [illegible]l oncology : official journal of the American Society of Clinical [illegible] 2019;37(25):2206-16.

31[illegible]ss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(9):2278-84.

318. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019;380(7):617-28.

REMISSVERSION

319. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):CD004272.
320. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. Cancer treatment reviews. 2007;33(1):48-57.
321. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2001;12(11):1527-32.
322. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, and both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, and Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(22):5108-16.
323. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Cancer. 2006;107(12):2895-903.
324. Bergh JCS, Andersson A, Bjohle J, Bosch A, Straehle C, Kronenwett R, Haidt AC, et al. Docetaxel, trastuzumab, pertuzumab versus trastuzumab, pertuzumab for neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: Results from the randomized phase II WSG-ADAPT-HER2-positive breast cancer trial. European journal of cancer. 2019;119:90-100.
325. Hatschek T, Foukakis T, Bjohle J, Lekberg T, Lundgren C, Kronenwett R, Wilking N, Hellborg H, Elinder E, et al. Neoadjuvant Trastuzumab, Pertuzumab, and Chemotherapy vs Trastuzumab Emtansine in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2021.
326. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. The New England journal of medicine. 2002;347(16):1233-41.
327. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conservation versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10801 phase 3 randomised trial. The lancet oncology. 2012;13(4):412-9.
328. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. The New England journal of medicine. 2002;347(16):1227-32.
329. Abdulkarim BS, Cuzick J, Hussain S, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. Cancer. 2013;119(7):1402-11.
330. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. JAMA surgery. 2014;149(3):267-74.
331. Bagaria SP, Wasif N, Rawal B, McLaughlin SA, Giuliano AE. Is mastectomy undertreatment for low-risk breast cancers eligible for breast-conserving therapy? Cancer. 2015;121(16):2705-12.

REMISSVERSION

332. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. BMJ (Clinical research ed). 2015;351:h4901.
333. Tan MP, Silva E. Addressing the paradox of increasing mastectomy rates in an era of de-escalation of therapy: Communication strategies. Breast. 2018;38:136-43.
334. Lagendijk M, van Maaren MC, Saadatmand S, Strobbe LJA, Poortmans PMP, Koppert LB, et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. International journal of cancer Journal international du cancer. 2018;142(1):165-75.
335. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Cor[illegible] Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A[illegible]al 6-Year Follow-up of 48 986 Women. JAMA surgery. 2021;156(7):628-[illegible]
336. Fitzal F, Riedl O, Wutzl L, Draxler W, Rudas M, Pluschnig U, [illegible]g surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients. B[illegible]nd treatment. 2007;103(1):45-52.
337. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Daly JM, Boraas M,[illegible]l. Breast conservation versus mastectomy for patients with T[illegible] (> 5 cm): A review of 5685 medicare patients. Cancer. 2016;122(1):42-9.
338. Mazor AM, Mateo AM, Demora L, Sigurdso[illegible]y JM, et al. Breast conservation versus mastectomy in patients [illegible]ers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National [illegible]t cancer research and treatment. 2019;173(2):301-11.
339. Zhou X, Li Y. Local Recurren[illegible]g Surgery and Mastectomy Following Neoadjuvant Chem[illegible]dvanced Breast Cancer - a Meta-Analysis. Breast care (Basel, S[illegible]345-51.
340. Yerushalmi R, Tyldesley S,[illegible]ecke HF, Speers C, Gelmon KA. Is breast-conserving therapy a[illegible]atients with tumor multicentricity and multifocality? Annals [illegible]ficial journal of the European Society for Medical Oncology / ESM[illegible].
341. Lynch S[illegible]ernstam F, Buchholz TA, Zhang H, et al. Breast cancer multifoc[illegible]nd locoregional recurrence. The oncologist. 2013;18[illegible]
342. W[illegible]lvers KT, Maxwell AJ, Jones LJ, Shaaban AM, et al. Systematic r[illegible]east-conserving surgery on cancer outcomes of multiple i[illegible]BJS open. 2018;2(4):162-74.
34[illegible]s R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of [illegible] of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local [illegible]5-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. [illegible]0503):2087-106.
34[illegible], Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2011;378(9804):1707-16.
345. Rutgers EJ. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2001;37(4):447-53.
346. Aalders KC, van Bommel AC, van Dalen T, Sonke GS, van Diest PJ, Boersma LJ, et al. Contemporary risks of local and regional recurrence and contralateral breast cancer in

REMISSVERSION

patients treated for primary breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;63:118-26.
347. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(3):351-6.
348. Fredholm H, Magnusson K, Lindstrom LS, Garmo H, Falt SE, Lindman H, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. Breast cancer research and treatment. 2016;160(1):131-43.
349. Aalders KC, Postma EL, Strobbe LJ, van der Heiden-van der Loo M [illegible] Boersma LJ, et al. Contemporary Locoregional Recurrence Rates in [illegible]With Early-Stage Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official [illegible]can Society of Clinical Oncology. 2016;34(18):2107-14.
350. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Ho [illegible] influence of patient, tumor and treatment factors on the [illegible]ter breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boo[illegible] [illegible]diotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiotherapy ar[illegible]rnal of the European Society for Therapeutic Radiology and Onco[illegible]
351. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-[illegible]lan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving su[illegible]e percentage of breast volume excised. The British journal o[illegible]505-9.
352. Iwuchukwu OC, Harvey JR, D[illegible], [illegible]PJ. The role of oncoplastic therapeutic mammoplasty in b[illegible]review. Surgical oncology. 2012;21(2):133-41.
353. Chatterjee A, Gass J, Patel[illegible] opkash K, Peiris L, et al. A Consensus Definition and Classificati[illegible]Oncoplastic Surgery Developed by the American Society of Breast Surg[illegible]surgical oncology. 2019;26(11):3436-44.
354. Aspegren K, Ho[illegible]. Standardization of the surgical technique in breast-c[illegible]ammary cancer. The British journal of surgery. 1988;75[illegible]
355. Macmill[illegible]e KL, McCulley SJ. Therapeutic mammaplasty. Journal of surgical[illegible]0(1):90-5.
356. M[illegible]D. Planning and use of therapeutic mammoplasty--Nottingham a[illegible]of plastic surgery. 2005;58(7):889-901.
357. [illegible]ontag E, Arruda EG, Aldrighi C, Gemperli R, Aldrighi JM, et al. Critical [illegible]tion mammaplasty techniques in combination with conservative breast [illegible]breast cancer treatment. Plastic and reconstructive surgery. [illegible]):1091-103; discussion 104-7.
358. [illegible]3, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. Plastic and reconstructive surgery. 1999;104(2):409-20.
359. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, Strom EA, Buchholz TA, Ensor JE, et al. Practical guidelines for repair of partial mastectomy defects using the breast reduction technique in patients undergoing breast conservation therapy. Plastic and reconstructive surgery. 2007;120(7):1755-68.
360. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. Annals of plastic surgery. 1998;41(5):471-81.

REMISSVERSION

361. Kronowitz SJ, Feledy JA, Hunt KK, Kuerer HM, Youssef A, Koutz CA, et al. Determining the optimal approach to breast reconstruction after partial mastectomy. Plastic and reconstructive surgery. 2006;117(1):1-11; discussion 2-4.
362. Joshi S, Jaiswal D, Chougle Q, Wadasadawala T, Badwe RA. Transposition flap for the oncoplastic reconstruction of outer quadrant breast defects. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2021;74(9):2176-83.
363. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(10):1684-91.
364. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregio ter breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Br rch and treatment. 2012;133(3):831-41.
365. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much 2018;124(7):1335-41.
366. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histo -2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of brea ery. Cancer. 1985;56(5):979-90.
367. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma ulticentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clini journal of cancer. 1996;74(5):820-4.
368. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, I orton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society v consensus guideline on margins for breast-conserving diation in stages I and II invasive breast cancer. Journal fficial journal of the American Society of Clinical Oncology. 2
369. Houssami N, Macaskill P, Morrow M. The association of surgical margins and local recurren with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conservin -analysis. Annals of surgical oncology. 2014;21(3):717-3
370. Kreike T, Borger J, Peterse H, Rutgers E, et al. Continuing risk of ipsila reast-conserving therapy at long-term follow-up. Internat ion oncology, biology, physics. 2008;71(4):1014-21.
371. Darby S ea C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of r conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast c s of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised 1;378(9804):1707-16.
37 nold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery rapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? apy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology ogy. 2009;90(1):14-22.
373. Lanning RM, Morrow M, Riaz N, McArthur HL, Dang C, Moo TA, et al. The Effect of Adjuvant Trastuzumab on Locoregional Recurrence of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Treated with Mastectomy. Annals of surgical oncology. 2015;22(8):2517-25.
374. Radosa JC, Eaton A, Stempel M, Khander A, Liedtke C, Solomayer EF, et al. Evaluation of Local and Distant Recurrence Patterns in Patients with Triple-Negative Breast Cancer According to Age. Annals of surgical oncology. 2017;24(3):698-704.

REMISSVERSION

375. Kummel S, Holtschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. The British journal of surgery. 2014;101(8):912-24.
376. Volders JH, Haloua MH, Krekel NM, Negenborn VL, Barbe E, Sietses C, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery - Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2016;42(7):986-93.
377. Choi J, Laws A, Hu J, Barry W, Golshan M, King T. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. Annals of surgical oncology. 2018;25(12):3541-7.
378. Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical Considerations A[illegible] Chemotherapy: Breast Conservation Therapy. Journal of the Nation[illegible]e Monographs. 2015;2015(51):11-4.
379. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locor[illegible] neoadjuvant chemotherapy. European journal of surgical onco[illegible]e European Society of Surgical Oncology and the British A[illegible]ology. 2017;43(5):865-74.
380. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of cli[illegible]ematic review. Breast. 2010;19(1):14-22.
381. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Ax[illegible]I and II lymph nodes is important in breast cancer classifica[illegible]reast Cancer Cooperative Group (DBCG). European journal of[illegible]nd : 1990). 1992;28a(8-9):1415-8.
382. Graversen HP, Blichert-Toft M[illegible]reast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative p[illegible] dissection of the axilla. European journal of surgical oncology : t[illegible]bean Society of Surgical Oncology and the British Association[illegible]ology. 1988;14(5):407-12.
383. Kiricuta CI, Tausch J. A[illegible]model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axi[illegible]n patients with breast carcinoma. Cancer. 1992;69(10):249[illegible]
384. Lin PP, [illegible] Miller KD, Dooley WC, Friedman N, et al. Impact of axillary [illegible] the therapy of breast cancer patients. Journal of clinical oncolog[illegible]he American Society of Clinical Oncology. 1993;11(8):1536-44.
385. S[illegible]on of axillar lymph nodes compared to surgical and p[illegible]opean journal of surgical oncology : the journal of the [illegible]y of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. [illegible]3.
38[illegible] [illegible] Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node [illegible]reast cancer patients by use of prognostic indicators. Journal of the National [illegible]stitute. 1994;86(23):1771-5.
387. van Wely BJ, de Wilt JH, Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJ. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. The British journal of surgery. 2015;102(3):159-68.
388. Weir L, Speers C, D'Yachkova Y, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(7):1793-9.

REMISSVERSION

389. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. British journal of cancer. 1992;66(1):136-8.
390. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. The British journal of surgery. 1986;73(7):580-4.
391. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 1997;33(2):193-9.
392. Yeoh EK, Denham JW, Davies SA, Spittle MF. Primary breast cancer. Complications of axillary management. Acta radiologica Oncology. 1986;25(2):105-8.
393. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al[illegible]ping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA : t[illegible] American Medical Association. 1996;276(22):1818-22.
394. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymp[illegible] cancer. Journal of clinical oncology : official journal of th[illegible]y of Clinical Oncology. 1997;15(6):2345-50.
395. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg[illegible] et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study[illegible]nd journal of medicine. 1998;339(14):941-6.
396. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD[illegible]G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial ex[illegible]loan-Kettering Cancer Center. Journal of the American Colle[illegible]86(4):423-7.
397. Veronesi U, Paganelli G, Viale[illegible], rrida S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary disse[illegible]esults in a large series. Journal of the National Cancer Institute. 199[illegible]
398. Kuehn T, Vogl FD, Helms[illegible] Schirrmeister H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary sta[illegible]ast cancer: results from a large prospective German multi-institutional tria[illegible]nal of surgical oncology : the journal of the European Societ[illegible]y and the British Association of Surgical Oncology. 2004;30[illegible]
399. Bergkvi[illegible], Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detectio[illegible]ates in sentinel node biopsy for breast cancer. The British jo[illegible]8(12):1644-8.
400. E[illegible]icentre validation study of sentinel node biopsy for staging in b[illegible]journal of surgery. 2005;92(10):1221-4.
401. [illegible]anelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized [illegible]entinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. The [illegible], urnal of medicine. 2003;349(6):546-53.
402. [illegible]U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph [illegible]sy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Annals of surgery. 2010;251(4):595-600.
403. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(9):599-609.
404. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node

REMISSVERSION

dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Annals of surgery. 2008;247(2):207-13.
405. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. The lancet oncology. 2007;8(10):881-8.
406. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2010;1
407. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G
biopsy compared with complete axillary dissection for staging early b
clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Ar
journal of the European Society for Medical Oncology / ESM
408. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L
comparison of sentinel lymph node biopsy versus conve
dissection for breast cancer patients: results of the se
clinical trial. European journal of surgical oncology :
of Surgical Oncology and the British Associa
13.
409. Purushotham AD, Upponi S, Klevesa
Morbidity after sentinel lymph node b
randomized controlled trial. Jc
Society of Clinical Oncology.
410. Ashikaga T, Krag DN, Land S
results from the NSABP B
axillary dissection. Journ
411. Wang Z, Wu LC, Che
node dissection i
treatme
412. Moody
multifoc
413. D
e
I
41
41
416. Celebioglu F, Sylvan M, Perbeck L, Bergkvist L, Frisell J. Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery--a prospective study. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(5):617-20.

417. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. The British journal of surgery. 2004;91(10):1245-52.
418. Leidenius MH, Vironen JH, Riihela MS, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KA, et al. The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micrometastases. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2005;31(1):13-8.
419. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. Jou oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncol 2010;28(17):2868-73.
420. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P ion versus no axillary dissection in patients with sentinel-node mic 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. The lancet on
421. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Ir ry dissection versus no axillary dissection in patients with breast c micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up c controlled phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(10):1385-
422. Sola M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, s R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus east cancer patients with sentinel node micrometastasis: final re ter clinical trial AATRM 048/13/2000. Annals of surgi .
423. Giuliano AE, Ballman KV, M ennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection v n on 10-Year Overall Survival Among Women With Inva r and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Allianc zed Clinical Trial. JAMA : the journal of the American Medical As 18(10):918-26.
424. Donker M, van T ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radioth illa after a positive sentinel node in breast cancer (EORT S): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiori cology. 2014;15(12):1303-10.
425. Sz C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, et al. Eight-year f OASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery C itive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A gle centre, phase III, non-inferiority trial. European journal of surgical urnal of the European Society of Surgical Oncology and the British urgical Oncology. 2017;43(4):672-9.
426. AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. nal Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Annals of surgery. 2016;264(3):413-20.
427. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(32):3600-6.
428. Verheuvel NC, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, Roumen RM. Potential impact of application of Z0011 derived criteria to omit axillary lymph node dissection in node

positive breast cancer patients. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2016;42(8):1162-8.
429. Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, Petruolo O, Mamtani A, Barrio AV, et al. Axillary Dissection and Nodal Irradiation Can Be Avoided for Most Node-positive Z0011-eligible Breast Cancers: A Prospective Validation Study of 793 Patients. Annals of surgery. 2017;266(3):457-62.
430. van la Parra RF, Peer PG, Ernst MF, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. European journal of surgical oncology : the journal of the European[illegible]cal Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2011;37[illegible]
431. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-[illegible]. Tailoring therapies--improving the management of early breast[illegible] International Expert Consensus on the Primary Therapy of Ea[illegible]. Annals of oncology : official journal of the European So[illegible]ncology, / ESMO. 2015;26(8):1533-46.
432. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkin[illegible], Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Earl[illegible]ancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practic[illegible]rnal of clinical oncology : official journal of the American S[illegible]ncology. 2017;35(5):561-4.
433. Peristeri DV, Harissis HV. Axillary ly[illegible] sentinel biopsy only among women with early-stage breast[illegible]stasis: A systematic review and meta-analysis. The breast [illegible]-64.
434. de Boniface J, Frisell J, Anders[illegible]lgren J, Rydén L, et al. Survival and axillary recurrence followi[illegible]positive breast cancer without completion axillary lymph node di[illegible]domized controlled SENOMAC trial. BMC cancer. 2017;17(1):379.
435. Goyal A, Dodwe[illegible]ndomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women[illegible]el Nodes with Macrometastases. Clinical oncology (Royal C[illegible]reat Britain)). 2015;27(12):692-5.
436. Gradish[illegible], Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN C[illegible]t Cancer, Version 1.2017. Journal of the National C[illegible]etwork : JNCCN. 2017;15(4):433-51.
437. C[illegible], E PW, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and [illegible]ents for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert [illegible]erence on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Annals of [illegible]al journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. [illegible]:1700-12.
43[illegible] Jackisch C, Thill M, Thomssen C, Muller V, Janni W. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018. Breast care (Basel, Switzerland). 2018;13(3):196-208.
439. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. Annals of surgery. 2009;250(4):558-66.
440. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric

REMISSVERSION

study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(5):726-32.
441. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. Journal of surgical oncology. 2011;104(1):97-103.
442. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one. 2016;11(9):e0162605.
443. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, V[illegible]I, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer[illegible]v-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease bef[illegible] European journal of surgical oncology : the journal of the Eur[illegible]cal Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 20[illegible]
444. Nogi H, Uchida K, Mimoto R, Kamio M, Shioya H, To[illegible], Tem[illegible] Follow-Up of Node-Negative Breast Cancer Patients Ev[illegible]l Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. Clinical breast ca[illegible].
445. Hartmann S, Kühn T, de Boniface J, Stachs A, Winc[illegible]ell J, et al. Carbon tattooing for targeted lymph node biopsy aft[illegible]apy in breast cancer: prospective multicentre TATTOO trial. The[illegible]urgery. 2021;108(3):302-7.
446. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy[illegible]ck DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Follow[illegible]py for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using S[illegible]pted Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J[illegible]ogy : official journal of the American Society of Clinical C[illegible]072-8.
447. Kuemmel S, Heil J, Ruelan[illegible], Harrach H, Schindowski D, et al. A Prospective, Multicenter P[illegible]y to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (T[illegible]ositive Breast Cancer Patients. Annals of surgery. 2020.
448. Simons [illegible]r HM, Krishnamurthy S, Yang WT, Sahin AA, et al. Prospec[illegible]ing the Use of Magnetic Seeds to Locate Clipped Nodes After N[illegible]erapy for Breast Cancer Patients. Annals of surgical oncolo[illegible]-83.
449. I[illegible]Vesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking a[illegible]radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant [illegible]nt in breast cancer patients: the MARI procedure. Annals of surgery. [illegible]82.
45[illegible], Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. [illegible]: Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After [illegible]unt Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of surgery. 2019;269(3):432-42.
451. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. The lancet oncology. 2013;14(7):609-18.
452. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Axelsson R, Hatschek T, de Boniface J, et al. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant

REMISSVERSION

systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2017;163(1):103-10.
453. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. The British journal of surgery. 2018;105(12):1541-52.
454. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, et al. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery. JAMA surgery. 2017;152(7):665-70.
455. Barron AU, Hoskin TL, Day CN, Hwang ES, Kuerer HM, Boughey [illegible] of Low Nodal Positivity Rate Among Patients With ERBB2-Positive o[illegible] Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to N[illegible]rapy. JAMA surgery. 2018;153(12):1120-6.
456. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendo[illegible] recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. J[illegible]ican College of Surgeons. 2006;203(4):469-74.
457. Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB, Ade[illegible], Vanness DJ, et al. Risk of Synchronous Distant Recurrence at T[illegible]currence in Patients With Stage II and III Breast Cancer (AFT-01[illegible]l oncology : official journal of the American Society of Cl[illegible]6(10):975-80.
458. Elfgen C, Schmid SM, Tausch CJ, Mc[illegible]diological Staging for Distant Metastases in Breast Cancer P[illegible]nd/or Locoregional Recurrence: How Useful are C[illegible]mmendations? Annals of surgical oncology. 2019;26(11):3455-6[illegible]
459. Alpert TE, Kuerer HM, A[illegible]n DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast-cor[illegible]erapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving sur[illegible]stic factors for salvage breast preservation. International jou[illegible]logy, biology, physics. 2005;63(3):845-51.
460. Kolben [illegible], Blume C, Degenhardt T, Engel J, et al. Surgical manage[illegible]tumor recurrence. International journal of surgery (Londo[illegible]Pt A):141-6.
461. C[illegible]ion P, Delomenie M, Mouttet D, Pierga JY, et al. Prognostic I[illegible]eral Breast Tumor Recurrence after Breast Conserving Surgery. P[illegible]9888.
46[illegible]nashi O, Okumura Y, Arima N, Nakatsukasa K, Tanabe M, et al. [illegible]nastectomy versus repeat lumpectomy in patients with ipsilateral breast [illegible]e: A propensity score analysis. European journal of surgical oncology : [illegible]l of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of [illegible]ncology. 2016;42(4):474-80.
463. Gentile D, Sagona A, Barbieri E, Antunovic L, Franceschini D, Losurdo A, et al. Breast conserving surgery versus salvage mastectomy for ipsilateral breast cancer recurrence: a propensity score matching analysis. Updates in surgery. 2021.
464. Baek SY, Kim J, Chung IY, Ko BS, Kim HJ, Lee JW, et al. Long-term survival outcomes of repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence: a propensity score-matched analysis. Breast cancer research and treatment. 2021;185(1):155-64.
465. Ishitobi M, Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Tanabe M, Yoshida A, et al. Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving

REMISSVERSION

surgery: the impact of radiotherapy on second IBTR. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2014;21(6):754-60.
466. Walstra C, Schipper RJ, Poodt IGM, van Riet YE, Voogd AC, van der Sangen MJC, et al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2019.
467. Ishitobi M, Fukui R, Hashimoto Y, Kittaka N, Nakayama T, Tamaki Y. Safety for Repeat Lumpectomy Without Radiotherapy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. Anticancer research. 2017;37(9):5293-9.
468. Wapnir IL, Gelber S, Anderson SJ, Mamounas EP, Robidoux A, Ma[illegible]r Prognosis After Second Locoregional Recurrences in the CALOR T[illegible] surgical oncology. 2017;24(2):398-406.
469. Kuo SH, Huang CS, Kuo WH, Cheng AL, Chang KJ, Chia-Hs[illegible] Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy f[illegible]lated locoregional recurrence. International journal of radiatio[illegible] 2008;72(5):1456-64.
470. Kaidar-Person O, Poortmans P, Offersen BV, Siesli[illegible], Meattini I, et al. Spatial location of local recurrences after mastectom[illegible]view. Breast cancer research and treatment. 2020;183(2):263-73.
471. Wakeam E, Acuna SA, Keshavjee S. Chest W[illegible]ecurrent Breast Cancer in the Modern Era: A Systematic Review[illegible]nals of surgery. 2018;267(4):646-55.
472. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, [illegible]n EJ, Rutgers EJ, et al. Repeat sentinel node biopsy s[illegible]patients with locally recurrent breast cancer. Breast cancer research [illegible]3(3):549-56.
473. Ahmed M, Baker R, Rubio[illegible]s of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. The Britis[illegible]ngery. 2016;103(12):1579-88.
474. Maaskant-Braat AJ, R[illegible]gd AC, Pijpers R, Luiten EJ, Rutgers EJ, et al. Sentinel Node ar[illegible]ancer (SNARB): results of a nationwide registration study. A[illegible]y. 2013;20(2):620-6.
475. Maaska[illegible]Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy i[illegible] recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis[illegible]Breast cancer research and treatment. 2013;138(1):13-20.
476. S[illegible]G, Maráz R, Kelemen P, Kovács E, et al. Sentinel lymph node b[illegible] axillary surgery in recurrent breast cancer. European journal of [illegible]y : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the [illegible]on of Surgical Oncology. 2019;45(10):1835-8.
47[illegible], [illegible]gts G, Schipper RJ, Roumen RMH, Rutten HJT, Maaskant-Braat AJG, et [illegible]stic impact of repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral [illegible]our recurrence. The British journal of surgery. 2019;106(5):574-85.
478. Yoon CI, Ahn SG, Kim D, Choi JE, Bae SJ, Cha CH, et al. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Breast Conserving Surgery With Sentinel Lymph Node Biopsy: Pooled Analysis Using Data From a Systematic Review and Two Institutions. Frontiers in oncology. 2020;10:518568.
479. Wong SM, Golshan M. Management of In-Breast Tumor Recurrence. Annals of surgical oncology. 2018;25(10):2846-51.
480. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic

REMISSVERSION

management. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1990;19(4):851-8.
481. Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, Teissier E, Alzieu C, Lallement M, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60(5):1385-92.
482. Sedlmayer F, Zehentmayr F, Fastner G. Partial breast re-irradiation for local recurrence of breast carcinoma: Benefit and long term side effects. Breast. 2013;22 Suppl 2:S141-6.
483. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, Kauer-Dorner D, Strnad V, Niehoff P, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy a conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: mult the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Radiotherapy and on f the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 20
484. Trombetta M, Hall M, Julian TB. Long-term followup of breas excision and balloon brachytherapy after ipsilateral breas Brachytherapy. 2014;13(5):488-92.
485. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, Haffty BG, C , et al. NRG Oncology-Radiation Therapy Oncology Group Stud oxicity Report From a Phase 2 Study of Repeat Breast-Preserving nal Conformal Partial-Breast Reirradiation for In-Breast Rec nal journal of radiation oncology, biology, physics. 2017;98(5)
486. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, odor DA, et al. Effectiveness of Breast-Conse nal Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence c Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase oncology. 2019.
487. Waeber M, Castiglione-Ge D, Thurlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW, et al. Adjuvant therer sion and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast ca definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) c with observation. Annals of oncology : official journal or Medical Oncology / ESMO. 2003;14(8):1215-21.
488. Aebi S, rson, S.J., Robidoux, A., Martin, M., Nortier, J.W.R., Mamou , Maibach, R. Jr., Gelber, R.D., Wolmark, N., Wapnir, I. C urvival for isolated local or regional recurrence of breast cncer: T otherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; I 37, BIG 1-02). Cancer Research. 2012;72(24).
48 tsregister för Bröstcancer (NKBC): Regionala cancercentrum i d 2020 30 Jan]. Available from: ncercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/.
49 Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta- published studies with meta-regression. Medical oncology (Northwood, London, England). 2012;29(5):3282-90.
491. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). 2016;34(15_suppl):1005-.
492. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. Breast cancer research and treatment. 2009;115(1):7-12.

493. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. The lancet oncology. 2015;16(13):1380-8.
494. Fitzal F, Balic M, Bjelic-Radisic V, Hubalek M, Singer CF, Steger GG, et al. Primary operation in synchroneous metastasized invasive breast cancer patients: First oncologic outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG 28 POSYTIVE trial. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):557-.
495. Lambertini M, Ferreira AR, Di Meglio A, Poggio F, Puglisi F, Sottotetti F, et al. Patterns of Care and Clinical Outcomes of HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent Disease Undergoing First-l[illegible]-based Therapy: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Clinical b[illegible] 2017;17(8):601-10.e2.
496. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH[illegible]O International Consensus Guidelines for Advanced Breast Canc[illegible] oncology : official journal of the European Society for M[illegible] 2017;28(1):16-33.
497. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dir[illegible]g of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. Semin[illegible]pathology. 1994;11(3):193-8.
498. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami[illegible]egor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-America[illegible]n Oncology-American Society of Clinical Oncology Consens[illegible]ns for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Ir[illegible]In Situ. Journal of clinical oncology : official journal of th[illegible]Clinical Oncology. 2016;34(33):4040-6.
499. Marinovich ML, Azizi L, M[illegible]L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and L[illegible]nce in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-C[illegible]py: A Meta-Analysis. Annals of surgical oncology. 2016;23(12):3811[illegible]
500. Wapnir[illegible]Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcom[illegible]reast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and l[illegible]cal trials for DCIS. Journal of the National Cancer Institute. 2011;10[illegible]
501. C[illegible]or C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the r[illegible]therapy in ductal carcinoma in situ of the breast. Journal of the N[illegible]nstitute Monographs. 2010;2010(41):162-77.
502. [illegible]no H, Fredriksson I, Sund M, Warnberg F. Risk of death from breast [illegible]ment for ductal carcinoma in situ. The British journal of surgery. [illegible]1):1506-13.
503. [illegible] L, Stemme S, Arnrup H, de Boniface J. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. The British journal of surgery. 2014;101(5):488-94.
504. Sun L, Ang E, Ang WHD, Lopez V. Losing the breast: A meta-synthesis of the impact in women breast cancer survivors. Psycho-oncology. 2018;27(2):376-85.
505. Falk Dahl CA, Reinertsen KV, Nesvold IL, Fosså SD, Dahl AA. A study of body image in long-term breast cancer survivors. Cancer. 2010;116(15):3549-57.
506. Sheppard LA, Ely S. Breast cancer and sexuality. The breast journal. 2008;14(2):176-81.

REMISSVERSION

507. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2000;26(1):17-9.
508. Zehra S, Doyle F, Barry M, Walsh S, Kell MR. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2020;27(4):534-66.
509. Ng ET, Ang RZ, Tran BX, Ho CS, Zhang Z, Tan W, et al. Comparing Quality of Life in Breast Cancer Patients Who Underwent Mastectomy Versus Breast-[illegible]ery: A Meta-Analysis. International journal of environmental research an[illegible] 2019;16(24).
510. Dauplat J, Kwiatkowski F, Rouanet P, Delay E, Clough K, Ver[illegible]ty of life after mastectomy with or without immediate breast recons[illegible] journal of surgery. 2017;104(9):1197-206.
511. Kim MK, Kim T, Moon HG, Jin US, Kim K, Kim J, et [illegible]tic outcome on quality of life after breast cancer surgery. Europe[illegible]ncology : the journal of the European Society of Surgical Oncolog[illegible] Association of Surgical Oncology. 2015;41(3):426-32.
512. Kaviani A, Sodagari N, Sheikhbahaei S, Esla[illegible] N, Safavi A, et al. From radical mastectomy to breast-conservi[illegible]astic breast surgery: a narrative review comparing oncologic[illegible]ome, quality of life, and health economy. ISRN oncolc[illegible]
513. Pusic A, Thompson TA, Kerr[illegible]ezak S, Chang BW, et al. Surgical options for the early-stage bre[illegible]ciated with patient choice and postoperative quality of lif[illegible]nstructive surgery. 1999;104(5):1325-33.
514. Fortunato L, Loreti A, Cor[illegible]lione D, Toto V, Cavaliere F, et al. Regret and Quality of Life After [illegible]n or Without Reconstruction. Clinical breast cancer. 2021;21(3):162-9[illegible]
515. Janni W[illegible]aertl K, Strobl B, Hepp F, et al. Quality of life influenc[illegible]atment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of a ma[illegible]nals of surgical oncology. 2001;8(6):542-8.
516. P[illegible]A, Donovan KA, Kip KE, Tofthagen CS. Body Image in Y[illegible]rvivors: A Systematic Review. Cancer nursing. 2016;39(1):E39-5[illegible]
51[illegible]an J. Body image after mastectomy: A thematic analysis of younger [illegible] accounts. Journal of health psychology. 2017;22(11):1480-90.
51[illegible]nder P, Rasmussen BH. From "no big deal" to "losing oneself": different [illegible]of mastectomy. Cancer nursing. 2012;35(5):E41-8.
51[illegible]L, Wetzel CM, Lange KW, Heine N, Ortmann O. Patients' experience of breast reconstruction after mastectomy and its influence on postoperative satisfaction. Arch Gynecol Obstet. 2017;296(4):827-34.
520. Siqueira HFF, Teixeira JLA, Lessa Filho RDS, Hora EC, Brasileiro FF, Borges KS, et al. Patient satisfaction and quality of life in breast reconstruction: assessment of outcomes of immediate, delayed, and nonreconstruction. BMC research notes. 2020;13(1):223.
521. Brandberg Y, Malm M, Blomqvist L. A prospective and randomized study, "SVEA," comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life,

REMISSVERSION

patient-defined problem areas of life, and cosmetic result. Plastic and reconstructive surgery. 2000;105(1):66-74; discussion 5-6.
522. Berlin NL, Tandon VJ, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Momoh AO, et al. Hospital Variations in Clinical Complications and Patient-reported Outcomes at 2 Years After Immediate Breast Reconstruction. Annals of surgery. 2019;269(5):959-65.
523. Unukovych D, Gümüscü R, Wärnberg F, de Boniface J, Eriksen C, Sund M, et al. Breast reconstruction patterns from a Swedish nation-wide survey. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2020;46(10 Pt A):1867-73.
524. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rose[illegible]of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year revi[illegible] reconstructive surgery. 1994;93(1):96-106; discussion 7-8.
525. Patel RT, Webster DJ, Mansel RE, Hughes LE. Is immediate p[illegible] reconstruction safe in the long-term? European journal of surg[illegible]rnal of the European Society of Surgical Oncology and the B[illegible] Oncology. 1993;19(4):372-5.
526. Ringberg A, Tengrup I, Aspegren K, Palmer B. Imm[illegible]uction after mastectomy for cancer. European journal of surgical[illegible]ournal of the European Society of Surgical Oncology and [illegible]f Surgical Oncology. 1999;25(5):470-6.
527. Vandeweyer E, Hertens D, Nogaret J[illegible]mediate breast reconstruction with saline-filled impla[illegible]h the oncologic outcome? Plastic and reconstructive surg[illegible]
528. McCarthy CM, Pusic AL, Disa[illegible]ontgomery LL, Cordeiro PG. Unilateral postoperative chest[illegible]ateral tissue expander/implant reconstruction patients: a p[illegible]mes analysis. Plastic and reconstructive surgery. 2005;116(6):1642[illegible]
529. Eriksen C, Frisell J, W[illegible]rink E, Krawiec K, Sandelin K. Immediate reconstruction w[illegible]n with invasive breast cancer does not affect oncolog[illegible]ohort study. Breast cancer research and treatment. 2011;12[illegible]
530. McCart[illegible]ufani L, Buchanan C, Fey JV, Disa JJ, et al. Breast cancer r[illegible]thetic, postmastectomy reconstruction: incidence, detection, a[illegible] reconstructive surgery. 2008;121(2):381-8.
531. F[illegible]nensz N, Rey P, Rietjens M, Garusi C, et al. Oncological results [illegible]east reconstruction: long term follow-up of a large series at a single [illegible]t cancer research and treatment. 2008;112(3):545-9.
53[illegible]el K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing [illegible]y. Breast cancer research and treatment. 2008;111(3):391-403.
53[illegible]ani M, Sandquist K, Audolfsson T, Folkvaljon Y, Isern AE, et al. Survival and risk of breast cancer recurrence after breast reconstruction with deep inferior epigastric perforator flap. The British journal of surgery. 2018;105(11):1446-53.
534. Adam H, Docherty Skogh AC, Edsander Nord A, Schultz I, Gahm J, Hall P, et al. Risk of recurrence and death in patients with breast cancer after delayed deep inferior epigastric perforator flap reconstruction. The British journal of surgery. 2018;105(11):1435-45.

REMISSVERSION

535. D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(7):Cd008674.
536. Yoon AP, Qi J, Brown DL, Kim HM, Hamill JB, Erdmann-Sager J, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. Breast. 2018;37:72-9.
537. Heimes AS, Stewen K, Hasenburg A. Psychosocial Aspects of Immediate versus Delayed Breast Reconstruction. Breast care (Basel, Switzerland). 2017;12(6):374-7.
538. Carlson GW, Bostwick J, 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. A [illegible]. 1997;225(5):570-5; discussion 5-8.
539. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadj[illegible] Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-spari[illegible]ast cancer: a meta-analysis of observational studies. Annals of surg[illegible].
540. Newman MI, Swartz KA, Samson MC, Mahoney CB, Di[illegible] near-term postoperative complications in prosthetic bre[illegible]tilizing human acellular dermal matrices: a meta-analysis. Ae[illegible]rgery. 2011;35(1):100-6.
541. Negenborn VL, Smit JM, Dikmans REG, W[illegible], Ruhe PQ, et al. Short-term cost-effectiveness of one-stage in[illegible]reconstruction with an acellular dermal matrix versus two-sta[illegible]construction from a multicentre randomized clinical trial. [illegible]urgery. 2019;106(5):586-95.
542. Lohmander F, Lagergren J, Rc[illegible]g Y, Eriksen C, et al. Implant Based Breast Reconst[illegible]Dermal Matrix: Safety Data From an Open-label, Multicenter. R[illegible]Trial in the Setting of Breast Cancer Treatment. Annals of surg[illegible]36-41.
543. Negenborn VL, Youre A[illegible]nans REG, Smit JM, Winters HAH, Don Griot JPW, et al. Quality of[illegible]atisfaction after one-stage implant-based breast reconstruction w[illegible]l matrix versus two-stage breast reconstruction (BRIOS[illegible]andomised, controlled trial. The lancet oncology. 2018;19[illegible]
544. Potter S[illegible]c J, Holcombe C, Blazeby JM. Systematic review and critical a[illegible]acellular dermal matrix use on the outcomes of implant-based b[illegible]: British journal of surgery. 2015;102(9):1010-25.
545. I[illegible]J, Johansson H, Roy PG, Frisell J, Brandberg Y. Quality of life [illegible]action after implant-based breast reconstruction with or without [illegible]matrix: randomized clinical trial. BJS open. 2020;4(5):811-20.
54[illegible], [illegible]insson AC, Elander A, Kölby L, Hallberg H. First-year complications [illegible]diate breast reconstruction with a biological and a synthetic mesh in the same [illegible]randomized controlled study. Journal of surgical oncology. 2021;123(1):80-8.
547. Dietz J, Lundgren P, Veeramani A, O'Rourke C, Bernard S, Djohan R, et al. Autologous inferior dermal sling (autoderm) with concomitant skin-envelope reduction mastectomy: an excellent surgical choice for women with macromastia and clinically significant ptosis. Annals of surgical oncology. 2012;19(10):3282-8.
548. Chang DW, Youssef A, Cha S, Reece GP. Autologous breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. Plastic and reconstructive surgery. 2002;110(3):751-9; discussion 60-1.

REMISSVERSION

549. Delay E, Gounot N, Bouillot A, Zlatoff P, Rivoire M. Autologous latissimus breast reconstruction: a 3-year clinical experience with 100 patients. Plastic and reconstructive surgery. 1998;102(5):1461-78.
550. Bostwick J, 3rd, Scheflan M. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: a one-stage breast reconstruction. Clinics in plastic surgery. 1980;7(1):71-8.
551. Olivari N. The latissimus flap. British journal of plastic surgery. 1976;29(2):126-8.
552. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. British journal of plastic surgery. 1999;52(2):104-11.
553. Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, Dellacroce FJ, Sullivan SK, Boraski J, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. Pl reconstructive surgery. 2004;113(4):1153-60.
554. Arnez ZM, Khan U, Pogorelec D, Planinsek F. Breast reconstructio superficial inferior epigastric artery (SIEA) flap. British journal 1999;52(4):276-9.
555. Fansa H, Schirmer S, Warnecke IC, Cervelli A, Frerichs gracilis muscle flap: a fast and reliable method for breast reconstructive surgery. 2008;122(5):1326-33.
556. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sida , et al. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and the reconstructive surgery. 2011;128(5):1005-14.
557. Adam H, Bygdeson M, de Boniface J. of nipple-sparing mastectomy - a Swedish matched coh rnal of surgical oncology : the journal of the European S d the British Association of Surgical Oncology. 2014;40(1
558. Ribuffo D, Atzeni M, Guerra Deidda M, et al. Treatment of irradiated expanders: prote lows immediate prosthetic breast reconstruction in the setti erative radiotherapy. Aesthetic plastic surgery. 2013;37(6):1146-52.
559. Lindegren A, Scl ng L, Khan AA, Tekle M, et al. Autologous fat transpla sion patterns related to inflammation and hypoxia in the irradiate ish journal of surgery. 2019;106(5):563-73.
560. Bonomi a IF, Kalra L, Sajid MS, Johri A. Role of lipomodelling in i mes in patients undergoing immediate and delayed r ery. European journal of surgical oncology : the journal of the E cal Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 0-45.
56 otti G, Khouri RK, Jr., Cardoso E, Marchi A, Rotemberg SC, et al. d breast reconstruction with Brava-assisted fat grafting: a 7-year, 488- ulticenter experience. Plastic and reconstructive surgery. 2015;135(3):643-58.
56 ietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(6):1479-84.
563. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. Plastic and reconstructive surgery. 2016;137(2):385-93.

REMISSVERSION

564. Spear SL, Coles CN, Leung BK, Gitlin M, Parekh M, Macarios D. The Safety, Effectiveness, and Efficiency of Autologous Fat Grafting in Breast Surgery. Plastic and reconstructive surgery Global open. 2016;4(8):e827.
565. Biazus JV, Stumpf CC, Melo MP, Zucatto AE, Cericatto R, Cavalheiro JA, et al. Breast-Conserving Surgery with Immediate Autologous Fat Grafting Reconstruction: Oncologic Outcomes. Aesthetic plastic surgery. 2018;42(5):1195-201.
566. Mirzabeigi MN, Lanni M, Chang CS, Stark RY, Kovach SJ, Wu LC, et al. Treating Breast Conservation Therapy Defects with Brava and Fat Grafting: Technique, Outcomes, and Safety Profile. Plastic and reconstructive surgery. 2017;140(3):372e-81e.
567. Waked K, Colle J, Doornaert M, Cocquyt V, Blondeel P. Systematic [illegible] oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. [illegible] 128-36.
568. Petit JY, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bertolini F, Rietjens M [illegible] Invasive Breast Cancer: A Matched Case-Control Study. Plasti[illegible] surgery. 2017;139(6):1292-6.
569. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Grignaffini E, Ra[illegible]s fat transplantation for breast reconstruction: A literatur[illegible]edicine and surgery (2012). 2016;12:94-100.
570. Groen JW, Negenborn VL, Twisk DJ, Rizop[illegible]jM, et al. Autologous fat grafting in onco-plastic breast reconstruc[illegible]eview on oncological and radiological safety, complications, vol[illegible]ent/surgeon satisfaction. Journal of plastic, reconstructive & ae[illegible]. 2016;69(6):742-64.
571. Silva-Vergara C, Fontdevila J, [illegible]TS, Grande L. Oncological outcomes of lipofilling breast [illegible]secutive cases and literature review. Journal of plastic, reconstructi[illegible] JPRAS. 2016;69(4):475-81.
572. Mestak O, Hromadkova V[illegible]litor M, Mestak J. Evaluation of Oncological Safety of Fat Grafting Aft[illegible]nserving Therapy: A Prospective Study. Annals of surgical oncology. 201[illegible]
573. Gennari R, Grig[illegible]uarneri V, Tavaniello B, Sibilio A, et al. Fat grafting for brea[illegible]basic science to clinical studies. European journal of surgical[illegible]the European Society of Surgical Oncology and the British [illegible]l Oncology. 2016;42(8):1088-102.
574. K[illegible]P, Plock JA. Fat grafting and stem cell enhanced fat grafting to t[illegible]cal aspects--recommendations for patient selection. Breast. 2[illegible]
575. [illegible]veden L, Celebioglu F, Dahlberg K, Meldahl I, Lagergren J, et al. [illegible]implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical [illegible]atient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. [illegible]cer research and treatment. 2013;142(3):591-601.
576. [illegible], Elander A, Hallberg H, Sandman L. Should immediate breast reconstruction be performed in the setting of radiotherapy? An ethical analysis. Journal of plastic surgery and hand surgery. 2019:1-6.
577. Zhang L, Jin K, Wang X, Yang Z, Wang J, Ma J, et al. The Impact of Radiotherapy on Reoperation Rates in Patients Undergoing Mastectomy and Breast Reconstruction. Annals of surgical oncology. 2019;26(4):961-8.
578. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Nos C, Falcou MC. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. Plastic and reconstructive surgery. 2001;107(7):1702-9.

REMISSVERSION

579. Barreau-Pouhaer L, Le MG, Rietjens M, Arriagada R, Contesso G, Martins R, et al. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. Cancer. 1992;70(5):1145-51.
580. Evans GR, Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, Robb GL, et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? Plastic and reconstructive surgery. 1995;96(5):1111-5; discussion, 6-8.
581. Vandeweyer E, Deraemaecker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. Plastic and reconstructive surgery. 2000;106(1):56-8; discussion 9-60.
582. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;49(3):713-21.
583. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiotherapy: current issues. Plastic and reconstructive surgery. 2004;114(4):9[illegible]
584. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infections in breast reconstruction following breast reconstruction with expanders and implants: risk factors and reconstructive surgery. 2003;112(2):467-76.
585. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZeeland M. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. Plastic and reconstructive surgery. 2004;113(3):877-81.
586. Alderman AK, Wilkins EG, Kim HM, et al. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. Plastic and reconstructive surgery. 2003;:2265-74.
587. Allweis TM, Boisvert ME, Otchy D, Kaufman Z, Lelcuk S, Kaplan SS, et al. Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy: A prospective trial of surgery. 2002;183(3):218-21.
588. Mortenson MM, Schmeler KM, Giordano SH, Perrier ND, Kuerer HM, Gershenwald JE, Tereffe W, Stevenson TR, Whetzel TP, Sommerhaug EJ, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, the initiation of chemotherapy is not delayed. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960). 2007;142(10):988-91.
589. Taylor C, Lee D, Yap J, Titshall V, Ellis Y, Sainsbury R. Effect of immediate breast reconstruction on adjuvant chemotherapy for breast cancer. 2005;14(1):18-21.
590. Veiller-Mithoff E, George WD, Doughty JC. Immediate breast reconstruction and its effect on the delivery of adjuvant chemotherapy. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2004;30(6):624-7.
591. Spear SL, Cohen RJ. Radiation effects on breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap. Plastic and reconstructive surgery. 2002;109(6):1919-24; discussion 25-6.
592. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. Plastic and reconstructive surgery. 2001;108(1):78-82.
593. Tran NV, Evans GR, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, et al. Postoperative adjuvant irradiation: effects on tranverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. Plastic and reconstructive surgery. 2000;106(2):313-7; discussion 8-20.
594. Taghizadeh R, Moustaki M, Harris S, Roblin P, Farhadi J. Does post-mastectomy radiotherapy affect the outcome and prevalence of complications in immediate DIEP

REMISSVERSION

breast reconstruction? A prospective cohort study. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2015;68(10):1379-85.
595. Mani M, Wang T, Harris P, James S. Breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap is a reliable alternative in slim patients. Microsurgery. 2016;36(7):552-8.
596. Beugels J, Bod L, van Kuijk SMJ, Qiu SS, Tuinder SMH, Heuts EM, et al. Complications following immediate compared to delayed deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstructions. Breast cancer research and treatment. 2018;169(2):349-57.
597. Atisha DM, Rushing CN, Samsa GP, Locklear TD, Cox CE, Shelley Hwang E, et al. A national snapshot of satisfaction with breast cancer procedures. Ann oncology. 2015;22(2):361-9.
598. Liu T, Freijs C, Klein HJ, Feinbaum A, Svee A, Lorenzo AR, et al. P abdominal-based free flap breast reconstruction a decade after sive long-term follow-up study. Journal of plastic, reconstructive & AS. 2018;71(9):1301-9.
599. Pusic AL, Matros E, Fine N, Buchel E, Gordillo GM, H ent-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstr Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. Journ blogy : official journal of the American Society of Clinical C 99561.
600. Thorarinsson A, Frojd V, Kolby L, Ljungdal Long-Term Health-Related Quality of Life after Breast R ng 4 Different Methods of Reconstruction. Plastic and reconstru en. 2017;5(6):e1316.
601. Fischer JP, Wes AM, Nelson J LC, et al. Propensity-matched, longitudinal outcom ions and cost: comparing abdominal free flaps and implant-based b urnal of the American College of Surgeons. 2014;219(2):303
602. Fredriksson I, Liljegren G LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, et al. Local recurrence in th nservative surgery--a study of prognosis and prognostic facto opean journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2002;38
603. Brorson by L, Elander A, Hansson E. Early complications in delayed : A prospective, randomized study comparing different r radiated and non-radiated patients. European journal of s rnal of the European Society of Surgical Oncology and the E gical Oncology. 2020;46(12):2208-17.
60 A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos nplant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and igh-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. l reconstructive surgery. 2017;140(4):645-54.
60 , van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LIH, de Boer JP, Hijmering NJ, et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. JAMA oncology. 2018;4(3):335-41.
606. Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. Gland surgery. 2017;6(2):169-84.
607. Granados R, Lumbreras EM, Delgado M, Aramburu JA, Tardio JC. Cytological Diagnosis of Bilateral Breast Implant-Associated Lymphoma of the ALK-Negative

Anaplastic Large-Cell Type. Clinical Implications of Peri-Implant Breast Seroma Cytological Reporting. Diagnostic cytopathology. 2016;44(7):623-7.
608. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(2):160-8.
609. Brorson H. From lymph to fat: complete reduction of lymphoedema. Phlebology. 2010;25 Suppl 1:52-63.
610. Hoffner M, Ohlin K, Svensson B, Manjer J, Hansson E, Troeng T, et al. Liposuction Gives Complete Reduction of Arm Lymphedema following Breast C[illegible]t-A 5-year Prospective Study in 105 Patients without Recurrence. Plastic[illegible]ve surgery Global open. 2018;6(8):e1912.
611. Cornelissen AJM, Kool M, Lopez Penha TR, Keuter XHA, Pi[illegible], et al. Lymphatico-venous anastomosis as treatment for breast car[illegible]na: a prospective study on quality of life. Breast cancer resear[illegible] 2017;163(2):281-6.
612. Khan AA, Hernan I, Adamthwaite JA, Ramsey KWI[illegible] of combined dynamic imaging and lymphaticovenous anastomosi[illegible]st cancer-related lymphoedema. The British journal of surgery[illegible]
613. Patel KM, Lin CY, Cheng MH. A Prospectiv[illegible]mphedema-Specific Quality-of-Life Outcomes Following [illegible]ode Transfer. Annals of surgical oncology. 2015;22(7):2424-30[illegible]
614. Granzow JW, Soderberg JM, I[illegible] of current surgical treatments for lymphedema. A[illegible]logy. 2014;21(4):1195-201.
615. EBCTCG, Clarke M, Collins I[illegible]lphinstone P, et al. Effects of radiotherapy and of differe[illegible]t of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year sur[illegible]erview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Colla[illegible]Lancet. 2005;366(9503):2087-106.
616. EBCTCG, McG[illegible]a C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiothe[illegible]d axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast c[illegible]lysis of individual patient data for 8135 women in 22 random[illegible]st Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2014;38[illegible]
617. T[illegible]e FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the R[illegible]diotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the [illegible] and From Previous Randomized Trials. Journal of clinical oncology : [illegible]f the American Society of Clinical Oncology. 2017:Jco2016720722.
61[illegible], [illegible]omsen MS, Vaeth M, Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in [illegible]er radiotherapy for breast cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the [illegible]Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014;111(3):366-73.
619. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. Breast cancer research and treatment. 2001;68(3):199-210.
620. Erven K, Weltens C, Nackaerts K, Fieuws S, Decramer M, Lievens Y. Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;82(2):701-7.

REMISSVERSION

621. Blom Goldman U, Svane G, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Long-term functional and radiological pulmonary changes after radiation therapy for breast cancer. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2014;53(10):1373-9.
622. Swedborg I, Wallgren A. The effect of pre- and postmastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder-joint mobility, and gripping force. Cancer. 1981;47(5):877-81.
623. Lundstedt D, Gustafsson M, Steineck G, Sundberg A, Wilderang U, Holmberg E, et al. Radiation Therapy to the Plexus Brachialis in Breast Cancer Patients: Analysis of Paresthesia in Relation to Dose and Volume. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015;92(2):277-83.
624. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Le[illegible]K Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiothera[illegible]tion for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two[illegible] controlled trials. The lancet oncology. 2013;14(11):1086-94.
625. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and lat[illegible]uced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients[illegible] radiation oncology, biology, physics. 2002;52(5):1207-19[illegible]
626. Badiyan SN, Shah C, Arthur D, Khan AJ, Freedman[illegible] et al. Hypofractionated regional nodal irradiation for brea[illegible]ing the data and potential for future studies. Radiotherapy an[illegible]he European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 20[illegible]
627. Malmstrom P, Holmberg L, Anderso[illegible]n PE, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with a[illegible]y, in women with lymph node-negative breast cancer: a[illegible]population with access to public mammography screeni[illegible] cancer (Oxford, England : 1990). 2003;39(12):1690-7.
628. Fredriksson I, Liljegren G,[illegible]mdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, et al. Time trends in the res[illegible]nservation in 4694 women. European journal of cancer (Oxford, Engl[illegible];37(12):1537-44.
629. Kunkler IH, Wil[illegible]meron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or [illegible]men aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME[illegible]olled trial. The lancet oncology. 2015;16(3):266-73.
630. Hughes[illegible]erry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. L[illegible]ren with or without irradiation in women 70 years of age or o[illegible]cer. The New England journal of medicine. 2004;351(10):971-7[illegible]
631. [illegible]emeier W, Zanini V, Regolo L, Pedrazzoli C, Rondini E, et al. [illegible]gery with and without radiotherapy in elderly patients with early-stage [illegible]prospective randomised multicentre trial. Breast. 2009;18(6):373-7.
632. [illegible] S, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. [illegible]my plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(19):2382-7.
633. Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A, Gentilini MA, Zanini V, Regolo L, et al. Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55-75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. Annals of surgical oncology. 2014;21(2):408-15.

REMISSVERSION

634. Wickberg A, Liljegren G, Killander F, Lindman H, Bjohle J, Carlberg M, et al. Omitting radiotherapy in women >/= 65 years with low-risk early breast cancer after breast-conserving surgery and adjuvant endocrine therapy is safe. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018;44(7):951-6.
635. Killander F, Karlsson P, Anderson H, Mattsson J, Holmberg E, Lundstedt D, et al. No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery. Fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;67:57-65.
636. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jage[illegible] [illegible] breast irradiation with or without a boost for patients treated with b[illegible] surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised p[illegible] lancet oncology. 2015;16(1):47-56.
637. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon[illegible] [illegible]ble of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early b[illegible] randomized clinical trial in Lyon, France. Journal of clin[illegible]cial journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15([illegible]
638. Teissier E. Boost in conservation treatment : 6 years[illegible]mized trial [abstract 345]. Breast cancer research and treatment. 1[illegible]
639. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. [illegible]radiotherapy for women after breast-conserving surgery. The C[illegible]/stematic reviews. 2017;11:Cd011987.
640. Hickey BE, James ML, Lehma[illegible], [illegible]ncis DP, et al. Fraction size in radiation therapy for breast[illegible]reast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2016:7:C[illegible]
641. Whelan TJ, Pignol JP, Lev[illegible], MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractio[illegible]erapy for breast cancer. The New England journal of medicine. 2010;362[illegible]
642. Owen JR, Ashto[illegible]vood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radioth[illegible]our control in patients with early-stage breast cancer after loc[illegible]g term results of a randomised trial. The lancet oncology. 2006;7([illegible]
643. Wh[illegible]Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized t[illegible]chedules after lumpectomy for women with lymph node-n[illegible]rnal of the National Cancer Institute. 2002;94(15):1143-50.
644. [illegible]n A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation [illegible]se response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for [illegible]er: long-term results of a randomised trial. Radiotherapy and oncology : the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2005;75(1):9-[illegible]
645. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016;120(1):114-8.
646. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward):

REMISSEXEMPLAR

5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10237):1613-26.
647. Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, et al. Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2021;33(7):430-9.
648. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9735):91-102.
649. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, San[illegible] Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early br[illegible]OT): a randomised controlled equivalence trial. The lancet oncology. 201[illegible]
650. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar[illegible] targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiot[illegible]er: 5-year results for local control and overall survival from [illegible] trial. Lancet. 2013.
651. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Po[illegible] Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (AI[illegible] conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen [illegible] an Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC[illegible]ncer working group based on clinical evidence (2009). Radiother[illegible]rnal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncol[illegible]
652. Coles CE, Griffin CL, Kirby A[illegible], Sasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast cons[illegible]ients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year r[illegible]re, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lance[illegible]):1048-60.
653. Overgaard M, Hansen PS[illegible], Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radioth[illegible]k premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant [illegible]h Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. The New Er[illegible]e. 1997;337(14):949-55.
654. Overga[illegible]aard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postope[illegible] high-risk postmenopausal breast-cancer patients given a[illegible]sh Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised t[illegible]5):1641-8.
655. N[illegible]Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Tereffe W, et al. Local-regional [illegible]and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and [illegible]clinically staged T3N0 breast cancer. International journal of radiation [illegible]gy, physics. 2011;81(3):782-7.
65[illegible] Truong P, Woods R, Speers CH, Kennecke H, Nichol A. Outcomes of node-[illegible]reast cancer 5 centimeters and larger treated with and without postmastectomy radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;80(3):758-64.
657. Dodwell D, Taylor C, McGale P, Coles CE, Duane F, Gray R, et al. Regional node irradiation: Meta-analysis of 13,500 women in 14 trials. . San Antonio Breast Cancer Conference 2018; San Antonio: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

REMISSVERSION

658. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2015;373(4):307-16.
659. Haviland JS, Mannino M, Griffin C, Porta N, Sydenham M, Bliss JM, et al. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018;126(1):155-62.
660. Wadsten C, Wennstig AK, Garmo H, Nilsson G, Blomqvist C, Holmberg L, et al. Risk of ischemic heart disease after radiotherapy for ductal carcinoma in situ[illegible] research and treatment. 2018;171(1):95-101.
661. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lym[illegible] patterns from the breast. Annals of surgery. 2004;239(2):232-7[illegible]
662. Huang O, Wang L, Shen K, Lin H, Hu Z, Liu G, et al. Breast c[illegible]vith high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: a[illegible]ast cancer patients treated with extended radical mastectom[illegible]earch and treatment. 2008;107(3):379-87.
663. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zu[illegible]ction of internal mammary nodes does not improve the survi[illegible]nts. 30-year results of a randomised trial. European journal of ca[illegible]land : 1990). 1999;35(9):1320-5.
664. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Ve[illegible]ois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a r[illegible]of internal mammary nodes after mastectomy. Internation[illegible]ncology, biology, physics. 2013;86(5):860-6.
665. Galimberti V, Veronesi P, [illegible]cco C, Renne G, Intra M, et al. Stage migration after biopsy of [illegible]mary chain lymph nodes in breast cancer patients. Annals of surgical on[illegible]:924-8.
666. Poortmans PM, [illegible] Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal[illegible]praclavicular Irradiation in Breast Cancer. The New Englanc[illegible]5;373(4):317-27.
667. Budach [illegible]rs K, Gerber PA, Nestle-Kramling C, Matuschek C. A[illegible]y of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of r[illegible]ate. Radiation oncology (London, England). 2015;10:258.
668. T[illegible], Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: [illegible]sed Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation [illegible]ositive Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the [illegible]y of Clinical Oncology. 2016;34(4):314-20.
669. [illegible]B, Thomsen MS, Berg M, Jensen I, Josipovic M, Overgaard M, et al. CT-[illegible]ternal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2014;53(8):1027-34.
670. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. The New England journal of medicine. 2013;368(11):987-98.
671. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(3):235-43.

REMISSVERSION

672. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015;93(4):845-53.
673. Yeung R, Conroy L, Long K, Walrath D, Li H, Smith W, et al. Cardiac dose reduction with deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. Radiation oncology (London, England). 2015;10:200.
674. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK, Wasiak J. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. [illegible]cal radiation sciences. 2015;62(1):66-73.
675. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and r[illegible]emic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant [illegible]nic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b[illegible]rials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer C[illegible] 1999;354(9188):1425-30.
676. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sj[illegible], et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiatic[illegible]cer. Journal of clinical oncology : official journal of the Am[illegible] Oncology. 2012;30(4):380-6.
677. Wennstig AK, Garmo H, Isacsson U, [illegible], Lagerqvist B, et al. The relationship between radiation doses t[illegible] location of coronary stenosis requiring intervention[illegible]diation oncology (London, England). 2019;14(1):40.
678. Boekel NB, Schaapveld M, Gi[illegible]Versteegh MI, Visser O, et al. Cardiovascular morbidity a[illegible]: treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. Journal of the Nati[illegible]nstitute. 2014;106(8).
679. Boda-Heggemann J, I[illegible]onova-Chergou A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. Deep Inspirat[illegible]d Radiation Therapy: A Clinical Review. Internat[illegible]oncology, biology, physics. 2016;94(3):478-92.
680. Warnbe[illegible], Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiothe[illegible]serving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in th[illegible]DCIS Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the A[illegible]cal Oncology. 2014;32(32):3613-8.
681. N[illegible]e role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy [illegible]DCIS: a meta-analysis of observational studies. Radiotherapy and [illegible]al of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. [illegible].
68[illegible] [illegible]King WD, Korzeniowski M, Wallace DL, Mackillop WJ. The Effect of Waiting [illegible]Postoperative Radiotherapy on Outcomes for Women Receiving Partial Mastectomy for Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2016;28(12):739-49.
683. Bourgier C, Kerns S, Gourgou S, Lemanski C, Gutowski M, Fenoglietto P, et al. Concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy: final results of the CO-HO-RT phase II randomized trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(3):474-80.
684. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. The lancet oncology. 2010;11(2):174-83.

REMISSVERSION

685. Bergh J, Pritchard KI, Cameron D. Sisyphean Efforts: Establishing the Correct Risk-Benefit Balance for Adjuvant Therapies. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(9):895-7.
686. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstet Gynecol. 2009;113(5):1027-37.
687. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. The New England journal of medicine. 2017;377(19):1836-46.
688. Curigliano Gea. De-escalating and escalating treatments for early-sta The St Gallen International Expert Consensus Conference on the Prima rly Breast Cancer; Published online 21 June 2017: Annals of Oncology
689. EBCTCG. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic the rly breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28, ast Cancer Trialists' Collaborative Group. The New Englan 1988;319(26):1681-92.
690. EBCTCG. Systemic treatment of early breast cancer c, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recu 00 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' ancet. 1992;339(8785):71-85.
691. EBCTCG. Tamoxifen for early breast the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative 51(9114):1451-67.
692. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqv J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuatio l therapy in breast cancer patients: a population-based study. Breas eatment. 2012;133(1):367-73.
693. van de Water W, Bastiaann leershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, Seynaeve CM, et al. Acc sistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed wi ptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. The oncologist.
694. Davies y R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continu 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrog reast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013;38
695. vden SJ. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant t us stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. . al Oncology. 2013;31(15 May 20 Supplement):2013:5.
69 nes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on ffects and interaction with tamoxifen. The Journal of steroid try and molecular biology. 2003;86(3-5):255-63.
69 M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341-52.
698. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(4):474-85.
699. Ryden L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Hoistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer

REMISSVERSION

compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. Breast. 2016;26:106-14.
700. Josefsson ML, Leinster SJ. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. Breast. 2010;19(2):76-83.
701. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet. 2002;359(9324):2131-9.
702. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, F comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women v cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(26):27
703. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, A (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. Journal of clinical oncolo of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(21):
704. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. T ant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer pat and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 201
705. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Coll Iertsen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifer for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Posi Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. Journal of clinical oncol the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(2):105-14.
706. Goss PE, Ingle JN, Martin Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tam ended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findi CTG MA.17. Journal of the National Cancer Institute. 2005;9
707. Jin H, T LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatme of clinical oncology : official journal of the American Society of Clini 2;30(7):718-21.
708. J M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant t mong postmenopausal breast cancer patients: results from the trian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. Journal of the Institute. 2007;99(24):1845-53.
70 eong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit estane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: o-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(12):1965-71.
710. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. The New England journal of medicine. 2016;375(3):209-19.
711. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential

REMISSVERSION

endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(11):1502-11.
712. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(1).
713. Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial2018. GS3-01 p
714. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopau (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, ase 3 trial. The lancet oncology. 2019;20(1):88-99.
715. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jeru adjuvant intermittent letrozole versus continuous letroz sal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-labe trial. The lancet oncology. 2018;19(1):127-38.
716. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon D, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatas Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Cancer Institute. 2018;110(1).
717. Xu L, Zhang Z, Xiang Q, Liu ded adjuvant therapy with aromatase inhibitors for early nalysis of randomized controlled trials. Clinical breast cancer. 20
718. Saad F, Adachi JD, Brown Gelmon KA, Josse RG, et al. Cancer treatment-induced bo and prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the y of Clinical Oncology. 2008;26(33):5465-76.
719. Hadji P, Aapro M , Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromat Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormon Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, E G. Journal of bone oncology. 2017;7:1-12.
720. Cocconi G, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kassmann H, Piswanger-S t endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal w east cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral . The lancet oncology. 2008;9(9):840-9.
721. A, Ziller M, Birkholz K, Baier M, Muth M, et al. Effects of zoledronic neral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant or HR+ breast cancer: the ProBONE II study. Osteoporosis international : a ablished as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2014;25(4):1369-78.
722. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(28):6931-40.
723. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus

REMISSVERSION

continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(6):910-7.
724. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2006;100(3):273-84.
725. Papakonstantinou A, Foukakis T, Rodriguez-Wallberg KA, Bergh J. Is Estradiol Monitoring Necessary in Women Receiving Ovarian Suppression for Breast Cancer? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society Oncology. 2016;34(14):1573-9.
726. Rosendahl M, Ahlgren J, Andersen J, Bergh J, Blomquist C, Lidbrink k of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy for early stage brea ter-individual variations in chemotherapy-induced leukocyte nadir from the randomised SBG 2000-1 study. European jour nd : 1990). 2009;45(18):3198-204.
727. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced ts with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Acta holm, Sweden). 2016;55(6):664-70.
728. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Fr r R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea ir djuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxa f clinical oncology. 2007;30(2):126-32.
729. Martin M, Pienkowski T, Mac talla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive br England journal of medicine. 2005;352(22):2302-13.
730. Davis AL, Klitus M, M emotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatme he addition of taxanes. Clinical breast cancer. 2005;6(5):421-4.
731. Berliere N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, et al. Incidence of reversib with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based cl without docetaxel. BMC cancer. 2008;8:56.
732. A , Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of p d trastuzumab on treatment-related amenorrhea in p th breast cancer. Cancer. 2010;116(4):791-8.
73 ini O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring rine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. The New England ine. 2018;379(2):122-37.
73 o W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, et al. Adjuvant n Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(14):1601-10.
735. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(19):2221-31.

REMISSVERSION

736. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribi K, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(27):3113-22.
737. Kim HA, Lee JW, Nam SJ, Park BW, Im SA, Lee ES, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(5):434-43.
738. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Rega[illegible] luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatme[illegible] usal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analy[illegible] patient data from randomised adjuvant trials. Lancet. 2007;369[illegible]
739. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, B[illegible] Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin v[illegible] methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superio[illegible] th endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-r[illegible] cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. J[illegible] oncology : official journal of the American Society of Clinical C[illegible] 21-7.
740. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley B[illegible] hi M, et al. Absolute Improvements in Freedom From Dis[illegible] or Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Wome[illegible] and SOFT. Journal of clinical oncology : official jour[illegible] Clinical Oncology. 2020;38(12):1293-303.
741. Gnant M, Mlineritsch B, Schir[illegible] engreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy[illegible] acid in premenopausal breast cancer. The New England journal of m[illegible] 09;360(7):679-91.
742. Gnant M, Mlineritsch[illegible] aschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid [illegible] nt endocrine therapy of tamoxifen versus anastro[illegible] suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis [illegible] d Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Annals of oncolog[illegible] he European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26[illegible]
743. M[illegible], Anan K, Takeuchi T, Kohno N, et al. Monthly versus 3-n[illegible] treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-[illegible] east cancer. Breast cancer research and treatment. 2011;126(2):443-51.
74[illegible] HJ, Jesena A, Parmar V, Sato N, Wang HC, et al. Phase 3, open-label, [illegible] y comparing 3-monthly with monthly goserelin in pre-menopausal [illegible] th estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Breast cancer (Tokyo, [illegible] 16;23(5):771-9.
745. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, Dodson A, Viale G, Thürlimann B, et al. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(19):1941-8.
746. Lee JH, Lee SK, Chae BJ, Yu J, Lee JE, Kim SW, et al. Validation of the Clinical Treatment Score Post-Five Years in Breast Cancer Patients for Predicting Late Distant

REMISSVERSION

Recurrence: A Single-Center Investigation in Korea. Frontiers in oncology. 2021;11:691277.
747. Richman J, Ring A, Dowsett M, Sestak I. Clinical validity of clinical treatment score 5 (CTS5) for estimating risk of late recurrence in unselected, non-trial patients with early oestrogen receptor-positive breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2021;186(1):115-23.
748. Noordhoek I, Blok EJ, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Putter H, Duijm-de Carpentier M, Rutgers EJT, et al. Overestimation of Late Distant Recurrences in High-Risk Patients With ER-Positive Breast Cancer: Validity and Accuracy of the CTS5 Risk Score in the TEAM and IDEAL Trials. Journal of clinical oncology : official jou[illegible]can Society of Clinical Oncology. 2020;38(28):3273-81.
749. Filipits M, Dubsky P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, [illegible]f Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with E[illegible]- Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endo[illegible] Clinical cancer research : an official journal of the Ameri[illegible] Research. 2019;25(13):3865-72.
750. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky[illegible], et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Rec[illegible]r Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Ther[illegible]onal Cancer Institute. 2016;108(11).
751. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P,[illegible]rt C, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Sign[illegible]ceptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis[illegible]l. JAMA oncology. 2018;4(4):545-53.
752. Wolmark N, Mamounas EP. P[illegible] Tang G, Jamshidian F, et al. Prognostic Impact of the O[illegible]ecurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESP[illegible]cting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Bre[illegible] 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/Natio[illegible] Breast and Bowel Project B-28 and B-14. Journal of clinic[illegible]nal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34[illegible]
753. Rastogi[illegible]PC, Veer Lvt, Wei J-PJ, Geyer CE, et al. Utility of the 70-g[illegible]r prediction of benefit from extended letrozole therapy (ELT) i[illegible] SABP B-42 trial. 2021;39(15_suppl):502-.
754. S[illegible]DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and [illegible]rkers. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(21):1446-52.
75[illegible]bel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T, et al. [illegible]lex identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients [illegible]early- and late-distant recurrence. Clinical cancer research : an official journal of [illegible]can Association for Cancer Research. 2013;19(15):4196-205.
756. Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, Steffel L, Binns SN, Finkelstein DM, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(14):1036-42.
757. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, Zhang Y, Wong J, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR(+) Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2021;27(1):311-9.

REMISSVERSION

758. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2019;30(11):1776-83.
759. Mamounas EP, Bandos H, Rastogi P, Zhang Y, Treuner K, Lucas PC, et al. Breast Cancer Index (BCI) and prediction of benefit from extended aromatase inhibitor (AI) therapy (tx) in HR+ breast cancer: NRG oncology/NSABP B-42. 2021;39(15_suppl):501-.
760. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal c The Cochrane database of systematic reviews. 2012;10:Cd007847.
761. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swa Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in wom tor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP pr clinical oncology : official journal of the American Socie 2012;30(12):1268-73.
762. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bu ect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised duct itu: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. The l (1):21-9.
763. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Gan , Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in post h ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiothe randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2
764. EBCTCG, Peto R, Davies C, HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy re cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 w domised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. L (9614):432-44.
765. Praga C, Bergh J, Blis Cesana B, Coombes RC, et al. Risk of acute myeloid leukemi syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast c ses of epirubicin and cyclophosphamide. Journal of clinical of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23
766. Del M S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. F se chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-s en-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet. 863-72.
76 on S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. fication and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin- phamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from urgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(5):1858-69.
768. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(11):3374-88.
769. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Caputo J, Rodenhuis S, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer:

REMISSVERSION

overview of 15 randomized trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(24):3214-23.
770. Hanrahan EO, Broglio K, Frye D, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma: follow-up at 12 years. Cancer. 2006;106(11):2327-36.
771. Leonard RC, Lind M, Twelves C, Coleman R, van Belle S, Wilson C, et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(14):1076-83.
772. Moore HC, Green SJ, Gralow JR, Bearman SI, Lew D, Barlow WE, [illegible]ose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-ris[illegible] cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. Jo[illegible]logy : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2[illegible]
773. Wilking N, Lidbrink E, Wiklund T, Erikstein B, Lindma[illegible], Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailore[illegible]apy versus marrow-supported high-dose therapy. Annals of onc[illegible]of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2[illegible]0.
774. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Pet[illegible]easing the dose intensity of chemotherapy by more frequent[illegible]equential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 v[illegible]t cancer in 26 randomised trials. The Lancet. 2019;393(10179):14[illegible]
775. Sparano JA, Makhson AN, Se[illegible], Bulashova OI, Bondarenko IN, et al. Pegylated liposomal doxo[illegible]significantly improves time to progression without additive c[illegible] with docetaxel monotherapy in patients with advanced bre[illegible]usly treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: [illegible]ndomized phase III study. Journal of clinical oncology : official jou[illegible]rican Society of Clinical Oncology. 2009;27(27):4522[illegible]
776. Joensuu[illegible]h PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Asola R[illegible]oine in combination with docetaxel and cycloph[illegible]bicin for breast cancer: an open-label, randomised c[illegible]" oncology. 2009;10(12):1145-51.
777. H[illegible]Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, et al. P[illegible]three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced [illegible]urnal of clinical oncology : official journal of the American Society of [illegible]y. 2006;24(31):4963-70.
77[illegible], [illegible]zone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. [illegible]line and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in [illegible]nt treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Breast cancer research and treatment. 2019;174(1):27-37.
779. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;2(2):Cd012873.
780. Bartsch R, Singer CF, Pfeiler G, Hubalek M, Stoeger H, Pichler A, et al. Conventional versus reverse sequence of neoadjuvant epirubicin/cyclophosphamide and docetaxel: sequencing results from ABCSG-34. British journal of cancer. 2021;124(11):1795-802.

REMISSVERSION

781. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO, Brandberg Y, Wallberg B, Fornander T, et al. Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2016;316(18):1888-96.
782. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(24):1845-54.
783. Lemos Duarte I, da Silveira Nogueira Lima JP, Passos Lima CS, Dec[illegible]e-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early br[illegible] systematic review with meta-analysis. Breast. 2012;21(3):343-9.
784. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO[illegible]6 update of recommendations for the use of white blood cell gr[illegible]ce-based clinical practice guideline. Journal of clinical oncol[illegible] American Society of Clinical Oncology. 2006;24(19):318[illegible]
785. Renner P, Milazzo S, Liu JP, Zwahlen M, Birkmann [illegible]y prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of che[illegible]ed febrile neutropenia in breast cancer patients. The C[illegible]ematic reviews. 2012;10:Cd007913.
786. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B[illegible], Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality asso[illegible]t erythropoietin and darbepoetin administration fo[illegible]iated anemia. JAMA : the journal of the American Medi[illegible]09(8):914-24.
787. Seidman AD, Aapro M. Incor[illegible]ne into the treatment of breast cancer. Introduction. The [illegible]7 Suppl 6:1-3.
788. O'Shaughnessy J, Mile[illegible]Vorsteyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with[illegible]s docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patien[illegible]st cancer: phase III trial results. Journal of clinical oncolog[illegible]American Society of Clinical Oncology. 2002;20[illegible]
789. Natori [illegible]Cescon DW. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis[illegible]ntrolled trials. European journal of cancer (Oxford, England : 1[illegible]
790. T[illegible]07. Programs and Abstracts of the San Antonio Breast [illegible]
791[illegible]He M, Fan L, Ma D, Mo M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and [illegible]urvival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 [illegible]ed Clinical Trial. JAMA oncology. 2020;6(9):1390-6.
792[illegible], Ismaila N, McShane LM, Hayes DF. 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 Summary. Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology. 2016;12(4):384-9.
793. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Diagnostics guidance [DG34] Published date: December 2018: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/dg34.

REMISSVERSION

794. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB, Liefers GJ, Smit V, Kroep JR, et al. Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. Cancer treatment reviews. 2018;62:74-90.
795. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(2):111-21.
796. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019;380(25):2395-405.
797. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. V [illegible] dy PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophospha[illegible] axel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-N[illegible] ast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the An[illegible] cal Oncology. 2019;37(10):799-808.
798. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, [illegible]. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomi[illegible] standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy [illegible] with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) ar[illegible] e (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) &am[illegible] (RxPonder). Cancer Research. 2021;81(4 Supplement):GS3-00.
799. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, L[illegible] elaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment[illegible] t cancer: updated results of the phase 3 randomised MINI[illegible] y analysis by age. The lancet oncology. 2021;22(4):476-88.
800. Gnant M, Sestak I, Filipits M. [illegible] opez-Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognost[illegible] ostmenopausal women with node-positive hormone receptor-positiv[illegible] breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of [illegible] TAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic sub[illegible] ogy : official journal of the European Society for Medical[illegible] 5;26(8):1685-91.
801. Laenkh[illegible] sen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM[illegible] e Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a C[illegible] ohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of E[illegible] ormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. Journal of c[illegible] journal of the American Society of Clinical Oncology. [illegible] 0.
80[illegible] M, Dubsky P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, et al. Prediction of [illegible] nefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received [illegible] ndocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. Breast cancer [illegible] nd treatment. 2019;176(2):377-86.
803. Biagi JJ, Raphael, M., King, W. D., Kong, W., Booth, C. M., Mackillop, W. J. The effecto of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis: Journal of Clinical Oncology; 2011. 1128 p.
804. Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, Mates M, Booth CM, Mackillop WJ. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2016;160(1):17-28.

REMISSVERSION

805. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. JAMA oncology. 2016;2(3):322-9.
806. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science (New York, NY). 1987;235(4785):177-82.
807. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinica 1996;14(3):737-44.
808. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for r that overexpresses HER2. The New England journal of medic 92.
809. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, C ab containing regimens for early breast cancer. The Cochra ematic reviews. 2012;4:Cd006243.
810. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procte A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab afte y in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HER ERA) trial. Lancet. 2017.
811. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a 4 women in seven randomised trials. The lancet
812. Horio A, Fujita T, Hayashi H, Yamada M, et al. High recurrence risk and use of adjuvant trastu small, HER2-positive, node-negative breast cancers. In l of clinical oncology. 2012;17(2):131-6.
813. McArthur HL, Mahor PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, et al. Adjuvant trastuzumab with che ective in women with small, node-negative, HER2-positive breast c 7(24):5461-8.
814. Rodrigu Vano YA, Wassermann J, Debled M, et al. Benefit of adjuvan notherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast c ter retrospective series. Annals of oncology : official journal o br Medical Oncology / ESMO. 2013;24(4):916-24.
815. d es A, Zemmour C, Classe JM, Cohen M, Lambaudie E, et al. E otherapy with or without trastuzumab in pT1ab node-negative l growth factor receptor 2-positive breast carcinomas: results of a stitutional study. Breast cancer research and treatment. 2017;162(2):307-
81 M, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant nd trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(2):134-41.
817. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero V, et al. Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(21):2375-85.

818. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. The New England journal of medicine. 2006;354(8):809-20.

819. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2013;14(8):741-8.

820. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2007;369(9555):29-36.

821. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Prc[illegible]M, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive [illegible] (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2013;38[illegible]

822. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, C[illegible] weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with[illegible] results of the phase III randomized Short-HER study‡. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology /[illegible] 2):2328-33.

823. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvin[illegible]., et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab[illegible]f 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthrac[illegible], r early HER2-positive breast cancer. San Antonio Breast C[illegible]- December 5-9, 20172017.

824. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, [illegible]avies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzum[illegible]east cancer (PERSEPHONE): 4-year dise[illegible] of a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2019:3[illegible]

825. Inno A, Barni S, Ghidini A[illegible]trelli F. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for [illegible]ve early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast [illegible]nd treatment. 2019;173(2):247-54.

826. Perez EA, Jenkin[illegible]ktor AE, Bedroske PP, Anderson SK, et al. C-MYC alteratio[illegible]atient outcome in early-stage HER2-positive breast cancer f[illegible]cer treatment group N9831 adjuvant trastuzumab trial. Journal [illegible]official journal of the American Society of Clinical Oncolo[illegible]-9.

827. S[illegible]Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant t[illegible]sitive breast cancer. The New England journal of medicine. [illegible]5-85.

82[illegible]es E, de Azambuja E, Dueck A, Baselga J, Viale G, et al. Disease-free [illegible]n the lapatinib alone arm and expanded results of the phase III ALTTO [illegible]2-06; NCCTG [Alliance] N063D) in the adjuvant treatment of HER2-positive [illegible]t cancer (EBC). ESMO; Madrid2014.

829. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(13):1448-57.

830. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer - Recommendations: NICE; [updated 20 March 2019]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/chapter/1-Recommendations.

REMISSVERSION

831. Kourie HR, Chaix M, Gombos A, Aftimos P, Awada A. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER2-positive breast cancer and breast cancer with HER2 mutations. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2016;12(8):947-57.
832. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(12):1688-700.
833. Hurvitz S, Chan A, Iannotti N, Ibrahim E, Chien J, Chan N, et al. Abstract P3-14-01: Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylax[illegible] associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cance[illegible]L trial. Cancer Research. 2018;78(4 Supplement):P3-14-01.
834. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, D[illegible]l. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast can[illegible] analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase [illegible]. 2021;22(2):212-22.
835. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin [illegible]. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvar[illegible]R+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (mo[illegible]ical oncology : official journal of the American Society of C[illegible]20;38(34):3987-98.
836. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Go[illegible]Wiener D, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with a[illegible]atment. The New England journal of medicine. 1998;339([illegible]
837. Saarto T, Blomqvist C, Virkku[illegible]vant clodronate treatment does not reduce the frequency of skelet[illegible]ositive breast cancer patients: 5-year results of a randomized co[illegible]rnal of clinical oncology : official journal of the American Society of C[illegible]ology. 2001;19(1):10-7.
838. Powles T, Paterson S,[illegible]oskey E, Ashley S, Tidy A, et al. Randomized, placebo-controll[illegible]n patients with primary operable breast cancer. Journal [illegible]cial journal of the American Society of Clinical Oncolo[illegible]
839. Martin [illegible]H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. Bone-related co[illegible]of life in advanced breast cancer: results from a randomized p[illegible]ab versus zoledronic acid. Clinical cancer research : an official jo[illegible]ssociation for Cancer Research. 2012;18(17):4841-9.
840. [illegible]ick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast [illegible] in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. Journal of [illegible] : official journal of the American Society of Clinical Oncology. [illegible]:509-18.
841. [illegible]lemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. Cancer treatment reviews. 2012;38(6):708-14.
842. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(2):398-405.

REMISSVERSION

843. Kristensen B, Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Bjerregaard B, et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2008;47(4):740-6.
844. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1353-61.
845. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi F, et al. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBOE phase 3 randomised trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;118:178-86.
846. Referens för graviditet och bisfosfonater
847. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Gnant M, Eidtmann H, Bruf[illegible] Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast c[illegible]iew and meta-analysis. The oncologist. 2013;18(4):353-61.
848. Friedl TWP, Fehm T, Müller V, Lichtenegger W, Blohm[illegible]nosis of Patients With Early Breast Cancer Receiving 5 Years vs [illegible]t Bisphosphonate Treatment: A Phase 3 Randomized [illegible]ncology. 2021;7(8):1149-57.
849. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, [illegible]R, et al. Denosumab for prevention of fractures in p[illegible]en with osteoporosis. The New England journal of medicin[illegible]
850. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, [illegible], Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment[illegible]th osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREE[illegible]abel extension. The lancet Diabetes & endocrinology. 2017;5(7):51[illegible]
851. Gnant M, Pfeiler G, Dubs[illegible]M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast [illegible]16): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled tri[illegible]386(9992):433-43.
852. Gnant M, Pfeiler[illegible]D, Greil R, Fitzal F, et al. Adjuvant denosumab in postmen[illegible]rmone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-[illegible]a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Th[illegible]19;20(3):339-51.
853. Coleme[illegible]M, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, et al. Adjuvant d[illegible] cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, c[illegible]he lancet oncology. 2020;21(1):60-72.
85[illegible]ety of long-term denosumab therapy for osteoporosis. The lancet [illegible]crinology. 2017;5(7):485-7.
85[illegible]N, Beck Jensen JE, Pannacciulli N, Roux C, Smith S, Törring O, Valter I, [illegible]RB, Wang AT, Cummings SR. Discontinuation of Denosumab and associated [illegible]racture incidence: Analysis from FREEDOM and its extension. ASBMR; Atlanta GA, USA, 20162016.
856. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2017;32(6):1291-6.
857. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of

REMISSVERSION

a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016;31(1):16-35.
858. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. Breast. 2012;21(2):112-23.
859. Bychkovsky BL, Guo H, Sutton J, Spring L, Faig J, Dagogo-Jack I, et al. Use and Yield of Baseline Imaging and Laboratory Testing in Stage II Breast Cancer. The oncologist. 2016;21(12):1495-501.
860. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Bri
Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients t
British journal of cancer. 2009;101(9):1522-8.
861. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, A
staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evi
indications. Annals of oncology : official journal of the E
Oncology / ESMO. 2005;16(2):263-6.
862. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. I
cancer diagnosis and likelihood of disease recurrenc
treatment. 2016;155(2):395-403.
863. Caresia Aroztegui AP, Garcia Vicente AM, A
Rincon J, Garcia Garzon JR, et al. 18I
recommendations in initial staging. Tu
Society for Oncodevelopment
864. Andersson TM, Johansson AI
of pregnancy-associated breas
865. Johansson AL, Andersson
Stage at diagnosis and mor
(PABC). Breast cance
866. Andersson TM,
the post
867. Socialst
Regist
868. J
a
c
86
pri
Society of Clinical Oncology. 2013;31(20):2532-9.
870. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994;191(1):245-8.
871. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. J Ultrasound Med. 2003;22(5):491-7; quiz 8-9.
872. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. Obstetrics & gynecology science. 2013;56(3):143-59.

REMISSVERSION

873. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. AJR Am J Roentgenol. 2013;200(2):321-8.
874. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e210-e6.
875. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi CJ, Karellas A. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. Radiology. 2008;246(2):434-43.
876. Rimawi BH, Green V, Lindsay M. Fetal Implications of Diagnostic Radiation Exposure During Pregnancy: Evidence-based Recommendations. Clinical obst gynecology. 2016;59(2):412-8.
877. Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. Fine needle a gn and malignant breast masses associated with pregnancy. Acta C 6.
878. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schl ast carcinoma during pregnancy. International recommenda g. Cancer. 2006;106(2):237-46.
879. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Hala , et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an interna meeting. European journal of cancer (Oxford, England : 1990).
880. Mitra S, Dey P. Fine-needle aspiration and c agnosis of breast lesions: A comparison and review of the litera ;13:18.
881. Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Preg cancer (PABC): aspects in diagnosis. Breast disease. 2015
882. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O , Denkert C, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: nces in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA 8):1145-53.
883. Patenaude Y, Pugash D, L L, Lim K, Bly S, et al. The use of magnetic resonance imaging in ent. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal cologie du Canada : JOGC. 2014;36(4):349-63.
884. Kanal E orgstede JP, Bradley WG, Jr., Froelich JW, et al. ACR guidanc practices: 2013. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2
885. De Santis M, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium p : pregnancy and neonatal outcome. Acta obstetricia et g . 2007;86(1):99-101.
886. er K. Fetal doses from radiological examinations. Br J Radiol. 3-80.
887. n D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging Pregnant and Lactating adiographics : a review publication of the Radiological Society of North nc. 2015;35(6):1751-65.
888. McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, Braun NN, Regner DM, Brown DL, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2007;27(4):909-17; discussion 17-8.
889. Needleman S, Powell M. Radiation hazards in pregnancy and methods of prevention. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2016;33:108-16.
890. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. The lancet oncology. 2005;6(5):328-33.

REMISSVERSION

891. Greskovich JF, Jr., Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. Semin Oncol. 2000;27(6):633-45.
892. Woitek R, Prayer D, Hojreh A, Helbich T. Radiological staging in pregnant patients with cancer. ESMO open. 2016;1(1):e000017.
893. Cancer under graviditet - Vägledning: Regionala cancercentrum i Samverkan; 2019 [cited 2020 30 Jan]. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancer-under-graviditet/.
894. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. Cancer journal (Sudbury, Mass). 2010;16(1):76-82.
895. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek[illegible] nt of breast cancer during pregnancy: an observational study. The lancet c[illegible] 2012;13(9):887-96.
896. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Hala[illegible] Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed du[illegible] England journal of medicine. 2015;373(19):1824-34.
897. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal[illegible] surgery during pregnancy. Anesthesiology. 1986;64(6):790-4.
898. Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerati[illegible] rgery during pregnancy. British journal of anaesthesia. 201[illegible].
899. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, A[illegible] Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. Gyne[illegible];11(4):279-84.
900. Lohsiriwat V, Peccatori FA, M[illegible] MA, Galimberti V, et al. Immediate breast reconstructi[illegible] gnant breast cancer patients. Breast. 2013;22(5):657-60.
901. Caragacianu DL, Mayer EI[illegible] rson S, Bellon JR, Wong JS, et al. Immediate breast reconstruction follo[illegible] tomy in pregnant women with breast cancer. Journal of surgical on[illegible] (2):140-3.
902. Gentilini O, Cre[illegible] Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph r[illegible] atients with breast cancer. European journal of nuclear medicin[illegible] 2010;37(1):78-83.
903. Gentilir[illegible] rifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of s[illegible] egnant patients with breast cancer. Annals of oncology : official j[illegible] ociety for Medical Oncology / ESMO. 2004;15(9):1348-51.
904. C[illegible], Dominici L, Troyan S, Rhei E, Economy KE, et al. Sentinel l[illegible] osy in pregnant women with breast cancer. Annals of surgical oncology. [illegible] 11.
90[illegible] F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, Gheysens O, et al. Axillary [illegible] breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node [illegible] east cancer research and treatment. 2018;168(2):551-7.
906. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2006;47(7):1202-8.
907. Pruthi S, Haakenson C, Brost BC, Bryant K, Reid JM, Singh R, et al. Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer-implications for use in pregnancy. American journal of surgery. 2011;201(1):70-5.

REMISSVERSION

908. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. The breast journal. 2008;14(3):250-4.
909. Donnelly EH, Smith JM, Farfan EB, Ozcan I. Prenatal radiation exposure: background material for counseling pregnant patients following exposure to radiation. Disaster medicine and public health preparedness. 2011;5(1):62-8.
910. Mazonakis M, Tzedakis A, Damilakis J. Monte Carlo Simulation of Radiotherapy for Breast Cancer in Pregnant Patients: How to Reduce the Radiation Dose and Risks to Fetus? Radiation protection dosimetry. 2016.
911. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. t reviews. 2001;27(1):1-7.
912. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, K ıcer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for nd follow-up. Annals of oncology : official journal of the Europea Oncology / ESMO. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
913. Esposito S, Tenconi R, Preti V, Groppali E, Principi N. inst cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal c 2016;95(38):e4899.
914. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gzi , et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenata otherapy in children aged 18 months or older: an observational ogy. 2012;13(3):256-64.
915. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter opment of children born to mothers with cancer during pr hemotherapy-exposed children with nonexposed con ıecol. 2015;212(5):658.e1-8.
916. Murthy RK, Theriault RL, Ba nirez MM, Milbourne A, et al. Outcomes of children exp hemotherapy for breast cancer. Breast cancer research : BCR. 2014;16(6)
917. Zemlickis D, Lishner P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, et al. Maternal and fet st cancer in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1992;16
918. Litton J M, Palla SL, Kuerer HM, Perkins GH, et al. Case control study of chemotherapy for breast cancer during pregnancy as c nt patients with breast cancer. The oncologist. 2013;18(4):369-7
919. C z-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et t or delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast f clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical]32(8):735-44.
92 lgan HY. Chemotherapy in pregnancy. Best practice & research Clinical & gynaecology. 2016;33:86-101.
921. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, Halaska M, Heyns L, Van Bree R, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2010;89(10):1338-45.
922. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(9):1456-64.

REMISSVERSION

923. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. Gynecologic oncology. 2010;119(3):594-600.
924. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, Heyns L, de Bruijn E, de Hoon J, et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif). 2011;18(1):57-63.
925. Lambertini M, Kamal NS, Peccatori FA, Del Mastro L, Azim HA, Jr. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy. Expert opinion on drug safety. 2015;14(9):1395-408.
926. NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes [illegible] Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. NTP monograph. 20[illegible]
927. Jacquin JP, Jones S, Magne N, Chapelle C, Ellis P, Janni W, et al. Dc[illegible]ng adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast canc[illegible]ct independent of nodal and biomarker status: a meta-analysis of [illegible] trials. Breast cancer research and treatment. 2012;134(3):[illegible]
928. Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alva[illegible] ctiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage B[illegible]matic Review and Network Meta-analysis. JAMA oncology. 2015;1[illegible]
929. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Di[illegible]A, Zografos CG, et al. Taxanes for breast cancer during pregnan[illegible]ew. Clinical breast cancer. 2013;13(1):16-23.
930. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer F[illegible]ital outcomes of dose-dense chemotherapy for breast canc[illegible]bl. 2012;120(6):1267-72.
931. Azim HA, Jr., Metzger-Filho O[illegible]l S, Focant F, Gresko E, et al. Pregnancy occurring during o[illegible]stuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). B[illegible]arch and treatment. 2012;133(1):387-91.
932. Barthelmes L, Gateley C A[illegible]and pregnancy. Breast. 2004;13(6):446-51.
933. Tiboni GM. Aromata[illegible]teratogenesis. Fertil Steril. 2004;81(4):1158-9; author reply 9.
934. Molcko[illegible]st cancer in pregnancy: a literature review. Breast cancer research[illegible](3):333-8.
935. Verkooi[illegible]cene K, Bhalla V, Chow KY, Yap KP, et al. Effect of childbi[illegible]on long-term survival from breast cancer. The British journal of s[illegible].
936. A[illegible]Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of [illegible]ing breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. European [illegible]: (Oxford, England : 1990). 2011;47(1):74-83.
93[illegible]Li F, He L, Li T. Safety of pregnancy after surgical treatment for breast [illegible]eta-analysis. International journal of gynecological cancer : official journal of [illegible]ational Gynecological Cancer Society. 2014;24(8):1366-72.
938. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, Polyzos NP, Dimitriadis C, Tsalis K, et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. Obstetrical & gynecological survey. 2010;65(12):786-93.
939. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(4):426-9.

REMISSVERSION

940. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(1):73-9.
941. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. Breast cancer research and treatment. 2013;142(1):177-85.
942. Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. Breast cancer research and treatment. 2011;129(2):309-17.
943. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, Saunders C, Peccatori F, Cardoso [illegible]cy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinic[illegible]. 2015;24(3):201-7.
944. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broec[illegible]n before and during pregnancy. The oncologist. 2011;16(1[illegible].
945. Winther JF, Olsen JH, Wu H, Shyr Y, Mulvihill JJ, Stova[illegible] disease in the children of Danish survivors of childhood and adole[illegible]of clinical oncology : official journal of the American Society o[illegible]ogy. 2012;30(1):27-33.
946. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth ou[illegible]with previously treated breast cancer--a population-based coh[illegible]. PLoS medicine. 2006;3(9):e336.
947. Langagergaard V, Gislum M, S[illegible]L, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breas[illegible]l of cancer. 2006;94(1):142-6.
948. Moran MS, Colasanto JM, Ha[illegible]nd MW, Higgins SA. Effects of breast-conserving therapy [illegible]pregnancy. Cancer journal (Sudbury, Mass). 2005;11(5):399-403.
949. Waks AG, Partridge A[illegible]ervation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Sa[illegible]ational Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2016;14[illegible].
950. Ruddy I[illegible]g CT, Yardley DA, Moy B, et al. Chemotherapy-related amenor[illegible]clitaxel-trastuzumab (APT trial). Breast cancer research and t[illegible]9-96.
951. T[illegible]Vecchis L, Sini V, Schittulli F, Marchetti P, et al. C[illegible]/arian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early [illegible]itical reviews in oncology/hematology. 2014;89(1):27-42.
95[illegible]rkcuoglu I, Coskun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian [illegible]for emergency fertility preservation in letrozole cycles. Fertil Steril. [illegible]:2125.e9-11.
95[illegible]-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, Thurin-Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2016;95(9):1015-26.
954. Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. Medical oncology (Northwood, London, England). 2013;30(3):667.

REMISSVERSION

955. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, et al. Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2015;314(24):2632-40.
956. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(8):1811-6.
957. Zhang Y, Ji Y, Li J, Lei L, Wu S, Zuo W, et al. Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH[illegible]n receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: effects[illegible]tion, disease-free survival, and overall survival. Breast cancer research and[illegible] 2018;168(3):679-86.
958. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Mosele[illegible]is of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SW[illegible]journal of the National Cancer Institute. 2019;111(2):210-3.
959. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, [illegible]M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During[illegible]for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopa[illegible]y Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ind[illegible]l Data. Journal of clinical oncology : official journal of the Ame[illegible]l Oncology. 2018;36(19):1981-90.
960. Fu Y, Zhuang Z. Long-term e[illegible]g intrauterine system on tamoxifen-treated breast canc[illegible]rsis. International journal of clinical and experimental pathology. 2[illegible]
961. Soini T, Hurskainen R, Gr[illegible]a J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levo[illegible]ng intrauterine system in Finland. Obstet Gynecol. 2014;124(2 Pt 1):292-[illegible]
962. McNaught J, Rei[illegible]M, Lea RH, Jeffrey JF, Oza A, et al. Progesterone-only and[illegible]ption in the breast cancer survivor: Joint Review and Commi[illegible]y of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Soci[illegible]ncologists of Canada. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : [illegible]d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2[illegible]
963. C[illegible]r J, Tirri BF, Moffat R. Contraception counseling for young [illegible]ients: A practical needs assessment and a survey among medical [illegible]ist. 2016;30:217-21.
96[illegible] EB. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline [illegible]ontraception. 2012;86(3):191-8.
96[illegible]d Z. Chemotherapy and fertility. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2012;26(3):379-90.
966. Jacobson MH, Mertens AC, Spencer JB, Manatunga AK, Howards PP. Menses resumption after cancer treatment-induced amenorrhea occurs early or not at all. Fertil Steril. 2016;105(3):765-72.e4.
967. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. Relationship between reproductive history, anthropometrics, lifestyle factors, and the likelihood of persistent chemotherapy-related amenorrhea in women with premenopausal breast cancer. Fertil Steril. 2012;97(1):154-9.

REMISSVERSION

968. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012;48(18):3355-77.
969. Statistics on Cancer Incidence 2017 2018. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/publikationer2018/2018-12-51.
970. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2011 - Cancerförekomst i Sverige 2011. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012.
971. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Nether[illegible] diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Bre[illegible]ch and treatment. 2010;124(3):801-7.
972. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, M[illegible]ncer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices,[illegible]of clinical oncology : official journal of the American Socie[illegible]. 2010;28(12):2038-45.
973. Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L, Li D, Sillim[illegible]. Causes of death and relative survival of older women after a br[illegible]nosis. Journal of clinical oncology : official journal of the Am[illegible] Oncology. 2011;29(12):1570-7.
974. Louwman WJ, Vulto JC, Verhoeven R[illegible] A, Coebergh JW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cance[illegible]an journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2007;43(15):2[illegible]
975. Nordenskjold AE, Fohlin H, A[illegible]Z, Holmberg E, Albertsson P, et al. Breast cancer survival trends i[illegible]ge groups - a population-based study 1989-2013. Acta onc[illegible]m, Sweden). 2019;58(1):45-51.
976. Jatoi I, Chen BE, And[illegible]nberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States accordi[illegible]ceptor status and age at diagnosis. Journal of clinical oncology[illegible]e American Society of Clinical Oncology. 2007;25[illegible]
977. Quaglia[illegible]enner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer s[illegible]lderly and middle-aged patients in Europe is widening. E[illegible]er (Oxford, England : 1990). 2009;45(6):1006-16.
978. I[illegible]rk GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly w[illegible]. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(7):550-6.
97[illegible] [illegible]braldini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly [illegible]al profile and relation with clinical outcome. Critical reviews in [illegible]ology. 2003;45(3):313-25.
98[illegible], Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrida S, et al. Breast [illegible] in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopasual patients. Cancer. 2004;101(6):1302-10.
981. Durbecq V, Ameye L, Veys I, Paesmans M, Desmedt C, Sirtaine N, et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant "luminal-B" tumours associated with aggressive characteristics. Critical reviews in oncology/hematology. 2008;67(1):80-92.

REMISSVERSION

982. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, et al. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. The oncologist. 2014;19(10):1076-83.
983. Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. Cancer. 2004;100(9):1807-13.
984. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2001;285(7):885-92.
985. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-b Sweden. PLoS medicine. 2006;3(3):e25.
986. Linsell L, Burgess CC, Ramirez AJ. Breast cancer awareness among itish journal of cancer. 2008;99(8):1221-5.
987. Moser K, Patnick J, Beral V. Do women know that the risk of s with age? The British journal of general practice : the jou College of General Practitioners. 2007;57(538):404-6.
988. Siahpush M, Singh GK. Sociodemographic variation screening behavior among Australian women: results from the 1995 Na vey. Preventive medicine. 2002;35(2):174-80.
989. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat alraven C, et al. Surveillance mammography after treat cancer: a systematic review. Breast. 2002;11(3):228-35.
990. Bouchardy C, Rapiti E, Fioret par I, Schafer P, et al. Undertreatment strongly decr st cancer in elderly women. Journal of clinical oncology : official jo Society of Clinical Oncology. 2003;21(19):3580-7.
991. DeMichele A, Putt M, Zbo jn, Norman S. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherap ons for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary c erapy-eligible patients. Cancer. 2003;97(9):2150-9.
992. Gajdos , Lopchinsky RA, Bernstein JL. The consequence of undertr elderly. Journal of the American College of Surgeons. 2001;19
993. C uo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of a older women with breast cancer. Journal of clinical oncology : o erican Society of Clinical Oncology. 2006;24(18):2750-6.
99 C, Moran A, Howell A, Bundred N, Campbell M. Non-standard breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of 5 years. British journal of cancer. 2007;96(8):1197-203.
99 arg DK, Kumar ID, Brown H, Reed MW. Stage and treatment variation with menopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. British journal of cancer. 2004;90(8):1486-91.
996. LeMasters T, Madhavan SS, Sambamoorthi U, Hazard-Jenkins HW, Kelly KM, Long D. Receipt of Guideline-Concordant Care Among Older Women With Stage I-III Breast Cancer: A Population-Based Study. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2018;16(6):703-10.
997. Sineshaw HM, Freedman RA, DeSantis CE, Jemal A. Treatment Patterns Among Women Diagnosed With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer. American journal of clinical oncology. 2018;41(10):997-1007.

REMISSVERSION

998. Kozak MM, Xiang M, Pollom EL, Horst KC. Adjuvant treatment and survival in older women with triple negative breast cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. The breast journal. 2019;25(3):469-73.
999. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(22):4626-31.
1000. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2004;291(22):2720-6.
1001. Patnaik JL, Byers T, Diguiseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The in[illegible] comorbidities on overall survival among older women diagnosed wi[illegible] Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(14):1101-11[illegible]
1002. Kimmick G, Fleming ST, Sabatino SA, Wu XC, Hwang W, Wi[illegible]idity burden and guideline-concordant care for breast cancer. J[illegible] Geriatrics Society. 2014;62(3):482-8.
1003. Återstående medellivslängd efter kön och ålder. Prog[illegible] Statistiska Centralbyrån; [cited 2020 30 Jan]. Available from: www.statistikdatabasen.scb.se/goto/sv/ssd/[illegible]
1004. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatme[illegible]erspectives. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85[illegible]
1005. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age a[illegible]uking in oncology patients. Journal of the National Cance[illegible]).
1006. Extermann M. Management is[illegible]s with breast cancer. Current treatment options in oncology[illegible]
1007. Kenny FS, Robertson, J. F[illegible]lston, C.W., Blamey, R. W. Long-term follow-up of elderly patie[illegible]ed to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for ope[illegible]er. The Breast. 1998;7:335-39.
1008. Fennessy M, Bat[illegible] D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a random[illegible]amoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years[illegible]cer. The British journal of surgery. 2004;91(6):699-704.
1009. de Haes[illegible]son NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients[illegible]s, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. E[illegible]er (Oxford, England : 1990). 2003;39(7):945-51.
1010. C[illegible]abes RC, Bland JM, Sutcliffe R, Quilliam J, et al. Prospective [illegible]or tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. European [illegible]al oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology [illegible]ssociation of Surgical Oncology. 1994;20(3):207-14.
10[illegible] G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, et al. [illegible]n alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2003;14(3):414-20.
1012. Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, Haladjian C, Bernabeu A, Alcalde A, et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. European Journal of Surgical Oncology. 2015;41(5):635-40.

1013. Kantor O, Pesce C, Liederbach E, Wang CH, Winchester DJ, Yao K. Surgery and hormone therapy trends in octogenarians with invasive breast cancer. American journal of surgery. 2016;211(3):541-5.
1014. de Glas NA, Jonker JM, Bastiaannet E, de Craen AJ, van de Velde CJ, Siesling S, et al. Impact of omission of surgery on survival of older patients with breast cancer. The British journal of surgery. 2014;101(11):1397-404.
1015. Gazet JC, Sutcliffe R. A randomised trial comparing tamoxifen vs. surgery in patients over the age of 70 with operable breast cancer--final results after 28 years of follow-up. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2011;37
1016. Johnston SJ, Kenny FS, Syed BM, Robertson JF, Pinder SE, Winterl randomised trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuv fit elderly women with invasive breast carcinoma of high oestroge ng-term results at 20 years of follow-up. Annals of oncology : offi European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012
1017. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen l. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive ystematic Review and Meta-analysis. JAMA oncology. 2016;2(11):1477
1018. Kemeny MM. Surgery in older patients. Sem -84.
1019. Samain E, Schauvliege F, Deval B, Marty J. A t cancer surgery in the elderly. Critical reviews in oncology/h 115-20.
1020. Gori J, Castano R, Engel H, Toziano G. Conservative treatment vs. mastectomy without radiother t cancer--a prospective and randomized trial. Zentralblatt 122(6):311-7.
1021. Figueiredo MI, Cullen J, Hwar andelblatt JS. Breast cancer treatment in older women: t you want improve your long-term body image and mental heal ical oncology : official journal of the American Society of Clinical Or 19):4002-9.
1022. Sandison AJ, Go es PA. Breast conservation or mastectomy: treatme 70 years and older. The British journal of surgery. 1996;83
1023. Bleiche awley ST, Katz SJ, Morrow M. The influence of age on the b aking process. Annals of surgical oncology. 2008;15(3):854-62.
1024. E Habermann EB, Hoskin TL, Goetz MP. Has the Time Come to S e Axilla for All Women Age 70 Years or Older with Hormone e Breast Cancer? Annals of surgical oncology. 2017;24(3):614-7.
10 t R, Moinfar F, Gnant M. Sized Influences Nodal Status in Women Aged rine Responsive Breast Cancer. Annals of surgical oncology. ppl 3):555-6.
10 N, Thomas SM, Fayanju OM, Greenup RA, Rosenberger LH, Hyslop T, et al. Axillary Nodal Evaluation in Elderly Breast Cancer Patients: Potential Effects on Treatment Decisions and Survival. Annals of surgical oncology. 2018;25(10):2890-8.
1027. Chagpar AB, Horowitz N, Sanft T, Wilson LD, Silber A, Killelea B, et al. Does lymph node status influence adjuvant therapy decision-making in women 70 years of age or older with clinically node negative hormone receptor positive breast cancer? American journal of surgery. 2017;214(6):1082-8.
1028. Chagpar AB, McMasters KM, Edwards MJ. Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients? Annals of surgery. 2009;249(3):455-60.

1029. Martelli G, Miceli R, Costa A, Coradini D, Zurrida S, Piromalli D, et al. Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study. Cancer. 2008;112(3):481-8.
1030. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(3):337-44.
1031. Welsh JL, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Goetz MP, Boughey JC. Predicting Nodal Positivity in Women 70 Years of Age and Older with Hormo itive Breast Cancer to Aid Incorporation of a Society of Surgical Oncolo ely Guideline into Clinical Practice. Annals of surgical oncology. 2017;2
1032. Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjovall M, Arnesson LG, Em et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surger of surgery. 2003;90(9):1093-102.
1033. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, M M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in wom older with early breast cancer. The New England journal of medicin 63-70.
1034. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, E Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breas nt prognosis: British Association of Surgical Oncology (BA journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(10):2294-30
1035. Potter R, Gnant M, Kwasny W akisch B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. I radiation oncology, biology, physics. 2007;68(2):334-40
1036. Matuschek C, Bolke E, H Mohlmann S, Nestle-Kramling C, Gerber PA, et al. The benefit of adjuva fter breast conserving surgery in older patients with low risk bre alysis of randomized trials. Radiation oncology (Londo).
1037. Swanso C. Treatment of carcinoma of the breast in the older geriatric ecology & obstetrics. 1991;173(6):465-9.
1038. W Sanderson R, Wallach P, Balducci L. Breast irradiation in the o udy. Journal of the American Geriatrics Society. 1994;42(2):150-2
10 lducci L, Venkattaramanabalaji GV, Casey L, Greenberg HM, DelRegato y for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side bnal journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;39(5):1125-9.
10 1. Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. journal of clinical oncology. 2002;25(1):48-9.
1041. Daugherty EC, Daugherty MR, Bogart JA, Shapiro A. Adjuvant Radiation Improves Survival in Older Women Following Breast-Conserving Surgery for Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. Clinical breast cancer. 2016;16(6):500-6.e2.
1042. Eaton BR, Jiang R, Torres MA, Kahn ST, Godette K, Lash TL, et al. Benefit of adjuvant radiotherapy after breast-conserving therapy among elderly women with T1-T2N0 estrogen receptor-negative breast cancer. Cancer. 2016;122(19):3059-68.
1043. Liu FF, Shi W, Done SJ, Miller N, Pintilie M, Voduc D, et al. Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort That May Not Benefit From Breast Radiotherapy.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(18):2035-40.
1044. Kim YJ, Shin KH, Kim K. Omitting Adjuvant Radiotherapy for Hormone ReceptorPositive Early-Stage Breast Cancer in Old Age: A Propensity Score Matched SEER Analysis. Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association. 2019;51(1):326-36.
1045. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, Galusha DH, Gross CP. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(30):4901-7.
1046. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russell NS, Poortmans P, T[illegible] Cardiovascular Disease Risk in a Large, Population-Based Cohort of[illegible] Survivors. International journal of radiation oncology, biology, phys[illegible]61-72.
1047. Rygiel K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to [illegible]s with breast cancer: An overview. Journal of cancer resea[illegible] 2017;13(2):186-92.
1048. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thurlima[illegible], [illegible]al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with e[illegible]ive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. Journal of clinical[illegible]al of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(12):19[illegible]
1049. Ring A, Sestak I, Baum M, Howell A, [illegible] et al. Influence of comorbidities and age on risk of death[illegible]retrospective analysis of the Arimidex, Tamoxifen Alone o[illegible], [illegible]of clinical oncology : official journal of the American Socie[illegible]. 2011;29(32):4266-72.
1050. Güth U, Myrick ME, Kandler[illegible]f adjuvant endocrine breast cancer therapy in the oldest old. T[illegible]2(5):863-8.
1051. Cheung WY, Lai EC, [illegible]J1, Setoguchi S. Comparative adherence to oral hormonal agents in o[illegible] breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2015;[illegible]
1052. Owusu [illegible]sh TL, Thwin SS, Geiger AM, et al. Predictors of tamoxif[illegible]g older women with estrogen receptor-positive breast cancer. [illegible]ology : official journal of the American Society of Clinical Oncolo[illegible]-55.
1053. H[illegible]ushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early d[illegible]dherence to adjuvant hormonal therapy are associated with [illegible]ity in women with breast cancer. Breast cancer research and treatment. [illegible]37.
10[illegible], Garmo H, Ahlgren J, Holmberg L, Folkvaljon Y, Wigertz A, et al. [illegible]nts of non-adherence to adjuvant endocrine treatment in women with breast [illegible]: role of comorbidity. Breast cancer research and treatment. 2018;172(1):167-77.
1055. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast cancer research and treatment. 2007;101(1):113-21.
1056. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. Hematology/oncology clinics of North America. 2000;14(1):193-212, x-xi.
1057. Ibrahim NK, Buzdar AU, Asmar L, Theriault RL, Hortobagyi GN. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: the M.D. Anderson experience,

REMISSVERSION

with long-term follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2000;11(12):1597-601.
1058. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(24):3699-704.
1059. Karavasilis V, Papadimitriou C, Gogas H, Kouvatseas G, Pentheroudakis G, Koutras A, et al. Safety and Tolerability of Anthracycline-Containing Adjuvant Chemotherapy in Elderly High-Risk Breast Cancer Patients. Clinical breast cancer. 201
1060. Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant
breast cancer patients? Journal of clinical oncology : official journal
Society of Clinical Oncology. 2000;18(8):1709-17.
1061. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER
lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breas
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project ra
2004;364(9437):858-68.
1062. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast canc
2:S159-65.
1063. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Pan
survival in older women with hormon
outcome in a population-based, obser
official journal of the America
1064. Clarke M, Coates AS, Darby S
chemotherapy in oestrogen-re
randomised trials. Lancet.
1065. Aapro M, Bernard-Ma
Anthracycline cardiot
Annals of oncol
ESMO.
1066. Wildiers
Internat
patients
o
1067. H
xicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study.
l oncology : official journal of the American Society of Clinical
29(25):3457-65.
10
ron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, et al. Relevance of a
geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(5):1306-12.
1069. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. External validation of an index to predict up to 9-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older. Journal of the American Geriatrics Society. 2011;59(8):1444-51.
1070. Freedman RA, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, He Y, Wong YN, et al. Use of adjuvant trastuzumab in women with human epidermal growth factor receptor 2

REMISSVERSION

(HER2)-positive breast cancer by race/ethnicity and education within the National Comprehensive Cancer Network. Cancer. 2013;119(4):839-46.
1071. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(34):5685-92.
1072. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from [illegible]d NCCTG N9831. Journal of clinical oncology : official journal of the [illegible]y of Clinical Oncology. 2014;32(33):3744-52.
1073. Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bo [illegible] Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast ca[illegible] FNCLCC-PACS 04 trial. Journal of clinical oncology : o[illegible]n Society of Clinical Oncology. 2009;27(36):6129-34.
1074. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, G[illegible], Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2[illegible]ancer. The New England journal of medicine. 2005;353(16):1[illegible]
1075. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ[illegible]vidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemothe[illegible]2-positive breast cancer. The New England journal of medicine. 20[illegible]
1076. Dahabreh IJ, Linardou H, Siar[illegible] Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-sta[illegible]ematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. [illegible](6):620-30.
1077. Brollo J, Curigliano G, Dis[illegible]one BF, Criscitiello C, Bagnardi V, et al. Adjuvant trastuzumab in [illegible]ER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized contro[illegible]r treatment reviews. 2013;39(1):44-50.
1078. Dall P, Lenzen C[illegible]nuller C, Feisel-Schwickardi G, Koch T, et al. Trastuz[illegible]elderly patients with early breast cancer: Results from an observa[illegible]Journal of geriatric oncology. 2015;6(6):462-9.
1079. Chavez-[illegible] N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Tr[illegible]otoxicity among older patients with breast cancer. Journal of c[illegible]journal of the American Society of Clinical Oncology. 2[illegible]
10[illegible]C, Fu AZ, Warren JL, Freedman AN, Barac A, et al. Risk of [illegible]dverse events from trastuzumab (Herceptin((R))) in elderly persons with [illegible]population-based study. Breast cancer research and treatment. [illegible]):163-70.
10[illegible] Lin YE, Zhang JJ, Zhong WZ, Zheng RN. Risk of Congestive Heart Failure in Early Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Treatment With Trastuzumab: A Meta-Analysis. The oncologist. 2016;21(5):547-54.
1082. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(13):2900-9.
1083. Colombo A, Meroni CA, Cipolla CM, Cardinale D. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2013;15(4):410-24.

REMISSVERSION

1084. Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, et al. Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a post-operative adjuvant therapy in HER2-positive elderly breast cancer patients: randomized controlled trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. Japanese journal of clinical oncology. 2011;41(5):709-12.
1085. Todd M, Shoag M, Cadman E. Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1983;1(6):406-8.
1086. Cold S, Jensen NV, Brincker H, Rose C. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer--a population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. European journal of cancer (Oxford, England : 19[illegible] 1993;29A(8):1146-52.
1087. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, [illegible]er with synchronous metastases: trends in survival during a 14-ye[illegible] clinical oncology : official journal of the American Society of C[illegible] 2004;22(16):3302-8.
1088. Foukakis T, Fornander T, Lekberg T, Hellborg H, Adol[illegible]ge-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 yea[illegible]m a population-based cancer registry in Stockholm, Swe[illegible]r research and treatment. 2011;130(2):553-60.
1089. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler[illegible]e I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scen[illegible]ng first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systema[illegible]ndomized trials. Journal of clinical oncology : official jour[illegible] Clinical Oncology. 2011;29(4):456-63.
1090. Lin NU, Thomssen C, Cardos[illegible] T, Fallowfield L, et al. International guidelines for managemen[illegible]east cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC [illegible]Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and n[illegible]cancer. Breast. 2013;22(3):203-10.
1091. Cardoso F, Senk[illegible]field L, Costa A, Castiglione M, Group EGW. Locally [illegible]east cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnos[illegible]p. Annals of oncology : official journal of the European Society [illegible] / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v15-9.
1092. F[illegible]ndstrom L, Hatschek T, Bergh J. When to order a biopsy to c[illegible]elapse in breast cancer. Annals of oncology : official journal of t[illegible]Medical Oncology / ESMO. 2012;23 Suppl 10:x349-53.
10[illegible]kerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. [illegible]rsion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and [illegible]urnal of the National Cancer Institute. 2018;110(6):568-80.
10[illegible]E, Appelgren J, Solterbeck A, Bergenheim M, Alvariza V, Bergh J. Breast cancer [illegible]ow-up and progression - A population based cohort on new cancers and changed biology. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2014;50(17):2916-24.
1095. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(2):Cd002747.
1096. Jacquet E, Lardy-Cleaud A, Pistilli B, Franck S, Cottu P, Delaloge S, et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-

REMISSVERSION

negative metastatic breast cancer patients. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2018;95:93-101.
1097. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(2):256-62.
1098. Bonotto M, Gerratana L, Di Maio M, De Angelis C, Cinausero M, Moroso S, et al. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: A propensity score ana 2017;31:114-20.
1099. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac , et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advan 58 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimide Efficacy and Tolerability study. Journal of clinical oncol American Society of Clinical Oncology. 2000;18(22):374
1100. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carric A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as fir r postmenopausal women with advanced breast cancer: results e International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of c fficial journal of the American Society of Clinical Oncolog 6.
1101. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, H ngalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as firs east cancer in postmenopausal women: resul multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. Journ official journal of the American Society of Clinical Oncolo 758-67.
1102. Paridaens RJ, Dirix LY, B M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestan as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in p en: the European Organisation for Research and Treatm er Cooperative Group. Journal of clinical oncology : official j ociety of Clinical Oncology. 2008;26(30):4883-90.
1103. Mauri D NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and in rd hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J ncer Institute. 2006;98(18):1285-91.
1104. F vell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced : results of a survival update based on a combined analysis of data from e III trials. Arimidex Study Group. Cancer. 1998;83(6):1142-52.
11 Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, r, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(14):3357-66.
1106. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(2):453-61.

1107. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(7):1399-411.
1108. Lonning PE, Geisler J. Experience with exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2008;4(7):987-97.
1109. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced [illegible] The New England journal of medicine. 2012;366(6):520-9.
1110. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. [illegible] ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after [illegible] years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet. 2005;365(9453):6[illegible]
1111. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elle[illegible] Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the trea[illegible] breast cancer in postmenopausal women previously untreated wit[illegible]py: a multinational, double-blind, randomized trial. Journal of clinical on[illegible]ournal of the American Society of Clinical Oncology. 2004[illegible]
1112. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres[illegible], Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III t[illegible]nt 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women wi[illegible]ositive advanced breast cancer. Journal of clinical onc[illegible]merican Society of Clinical Oncology. 2010;28(30):4594-6[illegible]
1113. Robertson JF, Llombart-Cuss[illegible] Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 [illegible]ozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: [illegible]e FIRST study. Journal of clinical oncology : official journal of the [illegible]y of Clinical Oncology. 2009;27(27):4530-5.
1114. Ellis MJ, Llomba[illegible] Dewar JA, Jasiowka M, Hewson N, et al. Fulvestr[illegible]rozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast C[illegible]nalysis From the Phase II FIRST Study. Journal of clinical [illegible]rnal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33[illegible]
1115. F[illegible]b IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. F[illegible] anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced [illegible]ALLCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. [illegible]3(10063):2997-3005.
11[illegible] PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D, et al. FACT: [illegible]bel randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination [illegible]with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(16):1919-25.
1117. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. The New England journal of medicine. 2012;367(5):435-44.
1118. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four

randomized trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(2):343-53.
1119. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. British journal of cancer. 2004;90(3):590-4.
1120. Sutherland S, Miles D, Makris A. Use of maintenance endocrine therapy after chemotherapy in metastatic breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;69:216-22.
1121. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-n[illegible]l breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. [illegible]logy. 2015;16(1):25-35.
1122. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, [illegible] results from the randomized phase 2 study of palbociclib [illegible]ole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/H[illegible]east cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast cancer research and [illegible];[illegible](2):419-28.
1123. Finn RS, et al. Overall Survival Results From the Ra[illegible]2 Study of Palbociclib in Combination With Letrozole v[illegible]irst-Line Treatment of ER+/HER2– Advanced Breast Cancer (P[illegible]18) ASCO Annual Meeting2017.
1124. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S[illegible] al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. T[illegible]edicine. 2016;375(20):1925-36.
1125. Cristofanilli M, Turner NC, B[illegible]A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestra[illegible]or treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic[illegible]er that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final a[illegible]lticentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. [illegible]2016;17(4):425-39.
1126. Cristofa[illegible], Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall survival[illegible](AL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone recepto[illegible]nan epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) a[illegible]BC): Updated analyses from PALOMA-3. 2[illegible]
1127. H[illegible]: SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. [illegible]st-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. The New [illegible]of medicine. 2016;375(18):1738-48.
11[illegible], Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. [illegible]esults from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus [illegible]ersus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(7):1541-7.
1129. Slamon D, al. e. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2−) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Annals of Oncology 2019;30 (suppl_5):v851-v934.
1130. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, Jerusalem GHM, Laurentiis MD, Im S-A, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal

REMISSVERSION

patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). 2021;39(15_suppl):1001-.
1131. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(7):904-15.
1132. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019.
1133. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MO[illegible] Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR-[illegible]ced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Th[illegible] clinical oncology : official journal of the American Society of C[illegible] 2017:Jco2017737585.
1134. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot[illegible] Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Ho[illegible]sitive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on[illegible]apy: MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2019.
1135. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Aw[illegible] MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib[illegible]or advanced breast cancer. NPJ breast cancer. 2019;5:5.
1136. Rossi V, Berchialla P, Giannarelli D, N[illegible]asparro S, et al. Should All Patients With HR-Positive HE[illegible]t Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based [illegible]Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA [illegible]ONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. Cancers.[illegible]
1137. Li J, Huo X, Zhao F, Ren[illegible]X, Yuan X, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhib[illegible]val in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breas[illegible]: Review and Meta-analysis. JAMA network open. 2020;3([illegible]
1138. Park YH[illegible]ng SY, Park IH, Kim JH, et al. Palbociclib plus exemest[illegible]n-releasing hormone agonist versus capecitabine in p[illegible]th hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast c[illegible]a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. The lancet o[illegible]0-9.
1139. [illegible]ski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Turner N, Ciruelos EM, et al. [illegible]mbination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal [illegible], human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-[illegible]etastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. Annals [illegible]y : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(4):488-99.
1140. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. The lancet oncology. 2019;20(10):1360-9.
1141. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally

REMISSVERSION

advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. The lancet oncology. 2013;14(10):989-98.
1142. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2015;373(3):209-19.
1143. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(25):2961-8.
1144. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M[illegible]M, et al. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therap[illegible] Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced [illegible]. Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2021.
1145. Johnston SR. Clinical efforts to combine endocrine agents wit[illegible]inst epidermal growth factor receptor/human epidermal gro[illegible] mammalian target of rapamycin in breast cancer. Clinica[illegible]an official journal of the American Association for Cancer Res[illegible]:1061s-8s.
1146. Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, Brodt ZN, Murp[illegible]. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control o[illegible]feration. The Journal of biological chemistry. 2009;284(10)[illegible]
1147. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, [illegible]o E, Ejlertsen B, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Ever[illegible] Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Neg[illegible]: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. JA[illegible]0):1367-74.
1148. Bachelot T, Bourgier C, Crop[illegible]rrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial [illegible]combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positiv[illegible]dermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast canc[illegible]osure to aromatase inhibitors: a GINECO study. Journal of clinica[illegible]ournal of the American Society of Clinical Oncolo[illegible]
1149. Kornblu[illegible]Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized Phase I[illegible]Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women W[illegible]Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-N[illegible]t Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of P[illegible]al oncology : official journal of the American Society of Clinical [illegible]36(16):1556-63.
11[illegible]Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, et al. [illegible]enomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations [illegible]ancer. Cancer Res. 2008;68(15):6084-91.
11[illegible], Roviello G, Corona SP, Scaltriti M, Ianza A, Bortul M, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. Journal of cellular biochemistry. 2018;119(6):4287-92.
1152. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lonning PE, Janni W, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2018;19(1):87-100.

REMISSVERSION

1153. Dent S, Cortés J, Im YH, Diéras V, Harbeck N, Krop IE, et al. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2021;32(2):197-207.
1154. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019;380(20):1929-40.
1155. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, huma[illegible]th factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survi[illegible] SOLAR-1. Annals of oncology : official journal of the European So[illegible] Oncology / ESMO. 2021;32(2):208-17.
1156. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego[illegible] Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone[illegible] breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one [illegible], multicentre, open-label, non-comparative study. The lancet onco[illegible]8.
1157. Leung JH, Leung HWC, Wang SY, Huang SS, Chan [illegible]nd safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors[illegible]t in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HE[illegible]static breast cancer: a network meta-analysis. Expert opinio[illegible]20(8):949-57.
1158. Jones RH, Casbard A, Carucci M, Co[illegible]F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo aft[illegible]n aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor[illegible](FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase[illegible]ology. 2020;21(3):345-57.
1159. Cardoso F, Bedard PL, Wi[illegible], Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelin[illegible]nt of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agen[illegible]Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(17):117[illegible]
1160. Fossati [illegible]V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormon[illegible]c breast cancer: a systematic review of published random[illegible]1,510 women. Journal of clinical oncology : official journal o[illegible]f Clinical Oncology. 1998;16(10):3439-60.
1161. J[illegible]luzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrsic-Krmpotic Z, et al. D[illegible]el versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as [illegible] for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized [illegible]enter trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American [illegible]al Oncology. 2001;19(6):1707-15.
11[illegible]JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al. [illegible]e 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(5):1413-24.
1163. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(16):2144-9.

1164. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. The French Epirubicin Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1991;9(2):305-12.
1165. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(4):724-33.
1166. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, et [illegible] randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with m[illegible] cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the Am[illegible]al Oncology. 1999;17(8):2341-54.
1167. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, S[illegible] cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III tria[illegible]omal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventi[illegible]irst-line treatment of metastatic breast cancer. Annals of onc[illegible]urnal of the European Society for Medical Oncology / E[illegible]
1168. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp[illegible]arnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyc[illegible]red with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therap[illegible]cancer. Annals of oncology : official journal of the Europea[illegible]gy / ESMO. 2004;15(10):1527-34.
1169. Xing M, Yan F, Yu S, Shen P.[illegible]icity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in A[illegible]ancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials. Plo[illegible].e0153569.
1170. Bishop JF, Dewar J, T[illegible] J, Tattersall MH, Olver IN, et al. Initial paclitaxel improves outcor[illegible]IFP combination chemotherapy as front-line therapy [illegible]reast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the A[illegible]al Oncology. 1999;17(8):2355-64.
1171. Bonnet[illegible]una-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre ME, Delozier T, et al. Pha[illegible]ndomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil p[illegible]hosphamide in metastatic breast cancer. British journal of c[illegible]1.
1172. [illegible]reemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, Leys RB, et al. Phase II [illegible]paring doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and [illegible]de as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: [illegible]a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the [illegible]nsive Cancer Centre. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(28):7081-8.
1173. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(14):3114-21.
1174. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as

first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(33):8322-30.

1175. Luck H, Thomssen, C., Untch, M. et al. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC): Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC) ASCO Annual meeting; New Orleans: A Study of the AGO Breast Cancer Group; 2000.

1176. Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, [illegible]se III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the America[illegible]cal Oncology. 2003;21(6):968-75.

1177. Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containi[illegible]atic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2[illegible]

1178. Ghersi D, Willson ML, Chan MM, Simes J, Donoghue E[illegible]ning regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane dat[illegible]: reviews. 2015(6):Cd003366.

1179. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilbu[illegible]P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative bre[illegible]bgroups: the TNT Trial. Nature medicine. 2018;24(5):628-37.

1180. Yardley DA, Coleman R, Conte P, Cc[illegible]relband M, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcital[illegible]e plus carboplatin as first-line treatment of patients with trip[illegible]ncer: results from the tnAcity trial. Annals of oncolo[illegible]he European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(8[illegible]

1181. Hu XC, Zhang J, Xu BH, [illegible]ang ZH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus [illegible]rst-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): [illegible]en-label, multicentre, phase 3 trial. The lancet oncology. 2015;1[illegible]

1182. Jones S[illegible], Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase II[illegible]pared with paclitaxel in metastatic breast cancer. Journal of clinic[illegible]ournal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23[illegible]

1183. S[illegible]Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lonn S, Bengtsson NO, e[illegible] with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients [illegible]reast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with [illegible]gression by the Scandinavian Breast Group. European journal of cancer [illegible]d : 1990). 1999;35(8):1194-201.

11[illegible]Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall [illegible]:nefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2010;36(1):69-74.

1185. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(10):1642-9.

REMISSVERSION

1186. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. The New England journal of medicine. 2008;358(16):1663-71.
1187. Jones S, Winer E, Vogel C, Laufman L, Hutchins L, O'Rourke M, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(10):2567-74.
1188. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. Journal of clinical oncology [illegible]of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(31):7794-803.
1189. Liu Y, Ye, G., Yan, D., Zhang, L., Fan, F., Feng, J. Role of nab-pac[illegible]tic breast cancer: a metaanalysis of randomized clinical trials: Onc[illegible]e from: www.impactjournals.com/oncotarget/.
1190. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, V[illegible] Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Ve[illegible]n Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [illegible]th an Anthracycline and a Taxane. Journal of clinical onco[illegible]rnal of the American Society of Clinical Oncology. 2015.
1191. Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velik[illegible]et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Random[illegible]Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients wi[illegible]atic Breast Cancer. Breast cancer : basic and clinical rese[illegible]
1192. Albain KS, Nag SM, Calderillo[illegible]lombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel ve[illegible]erapy in patients with metastatic breast cancer and prior ant[illegible]ent. Journal of clinical oncology : official journal of the Americ[illegible]nical Oncology. 2008;26(24):3950-7.
1193. Feher O, Vodvarka P[illegible]ck G, Advani SH, Khoo KS, et al. First-line gemcitabine vers[illegible]enopausal women aged 60 or older with metastatic breast c[illegible]omized, phase III study. Annals of oncology : official journal [illegible]or Medical Oncology / ESMO. 2005;16(6):899-908.
1194. Keller A[illegible]rgoulias VA, Nabholtz JM, Erazo A, Lluch A, et al. Randomized [illegible]l of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or n[illegible]ine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. J[illegible]y : official journal of the American Society of Clinical [illegible]22(19):3893-901.
11[illegible]: DC. Cisplatin and its analogues in the treatment of advanced breast [illegible]British journal of cancer. 1992;65(6):787-93.
11[illegible]Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. The [illegible]. 2004;9(5):518-27.
1197. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011;377(9769):914-23.
1198. Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP, Pelz CJ, Fay JW, Fields KK, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(5):1870-9.

REMISSVERSION

1199. Ljungman P, Bjorkstrand B, Fornander T, Hoglund M, Juliusson G, Lindman H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with responding stage IV breast cancer. Bone marrow transplantation. 1998;22(5):445-8.
1200. Rahman ZU, Frye DK, Buzdar AU, Smith TL, Asmar L, Champlin RE, et al. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(10):3171-7.
1201. Crump M, Gluck S, Tu D, Stewart D, Levine M, Kirkbride P, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell [illegible] ed with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast [illegible] A.16. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society [illegible] Oncology. 2008;26(1):37-43.
1202. Lotz JP, Cure H, Janvier M, Asselain B, Morvan F, Legros M, [illegible] chemotherapy with haematopoietic stem cell transplanta [illegible] cancer patients: final results of the French multicentric random [illegible] SE 04 protocol. European journal of cancer (Oxford, Engl [illegible]):71-80.
1203. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, [illegible] gle JN, et al. Conventional-dose chemotherapy compared [illegible] herapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplar [illegible] ic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplan [illegible] gland journal of medicine. 2000;342(15):1069-76.
1204. Bergh J. Where next with sten [illegible] rapy for breast cancer? Lancet. 2000;355(9208):944-5.
1205. Bonotto M, Gerratana L, Iaco [illegible] nawi K, Fasola G, et al. Treatment of Metastatic Breast Cance [illegible] Scenario: Is Progression-Free Survival With First Line Predictive of Be [illegible] Second and Later Lines? The oncologist. 2015;20(7):719-24.
1206. Park IH, Lee KS [illegible] nd and subsequent lines of chemotherapy for metasta [illegible] breast cancer. 2015;15(1):e55-62.
1207. Cobleig [illegible] y D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multina [illegible] icacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibod [illegible] ave HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has p [illegible] erapy for metastatic disease. Journal of clinical oncology : o [illegible] erican Society of Clinical Oncology. 1999;17(9):2639-48.
12[illegible] tu F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. [illegible] se II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with [illegible] nts with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic [illegible] er administered as first-line treatment: the M77001 study group. Journal of [illegible] cology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(19):4265-74.
1209. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(3):264-71.

REMISSVERSION

1210. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. The New England journal of medicine. 2012;366(2):109-19.
1211. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The lancet oncology. 2013;14(6):461-71.
1212. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(8):724-34.
1213. Cortes J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, et al. Health-re[illegible]fe assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzun[illegible]mab and docetaxel in metastatic breast cancer. Annals of oncology [illegible] European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(10)[illegible]
1214. Assessment report. Perjeta. International non-proprietar[illegible]13. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_G[illegible]ry/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC50[illegible]
1215. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, C[illegible]astuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Ve[illegible]axane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positi[illegible]t Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Stu[illegible]ncology : official journal of the American Society of Clinical Onc[illegible].
1216. Perez EA, Lopez-Vega JM, Pe[illegible], amber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in com[illegible]ab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HE[illegible]nced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final r[illegible]cer research : BCR. 2016;18(1):126.
1217. Kaufman B, Mackey JR, C[illegible], Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versu[illegible]one for the treatment of postmenopausal women with human epid[illegible]eceptor 2-positive, hormone receptor-positive metasta[illegible]rom the randomized phase III TAnDEM study. Journal of clinic[illegible]nal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27[illegible]
1218. H[illegible]arsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. H[illegible]e in combination with trastuzumab compared to letrozole n[illegible]treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-[illegible]ic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. Breast. 2012;21(1):27-33.
12[illegible]ro JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et [illegible]stuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in [illegible]pidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive [illegible]or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(28):2826-35.
1220. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(12):1999-2006.

1221. Petrelli F, Barni S. A Pooled Analysis of 2618 Patients Treated With Trastuzumab Beyond Progression for Advanced Breast Cancer. Clinical breast cancer. 2013;13(2):81-7.
1222. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Lang I, Tomasello G, et al. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(26):3030-8.
1223. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. The New Eng[illegible] medicine. 2012;367(19):1783-91.
1224. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac[illegible]l. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice[illegible]busly treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): f[illegible]ults from a randomised open-label phase 3 trial. The lancet c[illegible]
1225. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski[illegible]t al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecit[illegible]bine alone in women with advanced breast cancer that has progre[illegible]nab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast canc[illegible]t. 2008;112(3):533-43.
1226. Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol [illegible]remmler HJ, et al. Multicenter phase II study of lapatinib[illegible]metastases from HER2-positive breast cancer. Clinical[illegible], urnal of the American Association for Cancer Resear[illegible]
1227. Sutherland S, Ashley S, Miles [illegible]Davidson N, et al. Treatment of HER2-positive metastatic [illegible]n lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access progra[illegible]efficacy in brain metastases--the UK experience. British journal of can[illegible]095-1002.
1228. Bachelot T, Ron[illegible]Dieras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecita[illegible]iously untreated brain metastases from HER2-positive metasta[illegible]CAPE): a single-group phase 2 study. The lancet oncolog[illegible]
1229. P[illegible]awski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. C[illegible]: A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib P[illegible]Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human [illegible]un Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. Journal of [illegible] : official journal of the American Society of Clinical Oncology. [illegible]-73.
12[illegible]A, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di Leo A, et al. [illegible]or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(14):1574-83.
1231. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(33):5538-46.

REMISSVERSION

1232. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(8):741-8.
1233. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncol 124-30.
1234. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Akta ll survival benefit with lapatinib in combination with trastuzuma an epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast c n the EGF104900 Study. Journal of clinical oncology : off American Society of Clinical Oncology. 2012;30(21):2585-92.
1235. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, T umab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Br New England journal of medicine. 2020;382(7):610-21.
1236. Cortés J, Kim S, Chung W, Im S, Park YH, H - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab d patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Resul hase III DESTINY-Breast03 study. Annals of Oncology (20 5. 10.1016/annonc/annonc741. 21;32:S1283-S346.
1237. Murthy RK, Loi S, Okines A. E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecita Positive Metastatic Breast Cancer. The New England journal of medici .(7):597-609.
1238. Kocher M, Soffietti R illa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radi vation after radiosurgery or surgical resection of one to t results of the EORTC 22952-26001 study. Journal of clinical d of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29
1239. B man KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of F diosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive F 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA : e American Medical Association. 2016;316(4):401-9.
12 nan KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. ereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for etastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, , phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(8):1049-60.
1241. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet oncology. 2017;18(8):1040-8.
1242. Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azambuja E, et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. Journal of oncology. 2012;2012:417673.

REMISSVERSION

1243. Schneider BP, Wang M, Radovich M, Sledge GW, Badve S, Thor A, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(28):4672-8.
1244. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2021;22(4):499-511.
1245. Kwa MJ, Adams S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast ca[illegible] here to go from here. Cancer. 2018;124(10):2086-103.
1246. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H[illegible]130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, doub[illegible] controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-pacl[illegible]y untreated locally advanced or metastatic triple-negative b[illegible]. 2019;37(15_suppl):1003-.
1247. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneew[illegible], et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-[illegible]omised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezoli[illegible]ocally advanced/metastatic triple-negative breast ca[illegible]cology : official journal of the European Society for Medical On[illegible]32(8):994-1004.
1248. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Now[illegible]MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus plac[illegible], previously untreated locally recurrent inoperable or metast[illegible]st cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlle[illegible]3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817-28.
1249. Underhill C, Toulmonde M[illegible]H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. Annals of on[illegible]ournal of the European Society for Medical Oncology / ESM[illegible]0.
1250. Robson[illegible] B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metasta[illegible]nts with a Germline BRCA Mutation. The New England journal [illegible](6):523-33.
1251. L[illegible], Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in P[illegible]reast Cancer and a Germline BRCA Mutation. The New E[illegible]ne. 2018;379(8):753-63.
12[illegible], Rugo HS. Trop2 gene expression (Trop2e) in primary breast cancer [illegible]s with clinical and tumor characteristics. 2017;35(15_suppl):1075-.
12[illegible]z SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab [illegible] in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of [illegible]2021;384(16):1529-41.
1254. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;2:CD003474.
1255. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2017;317(1):48-58.
1256. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients

with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. The lancet oncology. 2013;14(7):663-70.
1257. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2017;3(7):906-12.
1258. Mjelstad A, Zakariasson G, Valachis A. Optimizing antiresorptive treatment in patients with bone metastases: time to initiation, switching strategies, and treatment duration. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2019.
1259. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EI et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A syste position statement by ECTS. Bone. 2017;105:11-7.
1260. AlSendi M, O'Reilly D, Zeidan YH, Kelly CM. Oligometastatic there yet? International journal of cancer Journal interna 2021;149(8):1520-8.
1261. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patie e ESME cohort. European journal of cancer (Oxford, Englan .
1262. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, The , Cristofanilli M, et al. Combined-modality treatment for iso east carcinoma: update on 30 years of experience at the University c n Cancer Center and assessment of prognostic facto 71.
1263. Milano MT, Zhang H, Metcal ieff P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent ste n therapy. Breast cancer research and treatment. 2009;115(3)
1264. Milano MT, Katz AW, Zh ien P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: lo p of prospective study. International journal of radiation oncolo 012;83(3):878-86.
1265. Scorsett Rose F, Comito T, Villa E, Iftode C, et al. Stereotactic body ra ing chance for oligometastatic breast cancer. Breast. 2016;26
1266. D ressel M, Kelly D, Foroudi F, et al. Stereotactic ablative body r one only oligometastatic breast cancer: A prospective clinical t 2.
12 z AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic ated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients g an a decade. Radiotherapy and oncology : journal of the European : Therapeutic Radiology and Oncology. 2019;131:45-51.
12 Furlan C, Polesel J, Fiorica F, Arcangeli S, Giaj-Levra N, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018;126(1):177-80.
1269. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(25):2830-8.

REMISSVERSION

1270. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2002;22(3):335-44.
1271. Tampellini M, Berruti A, Gerbino A, Buniva T, Torta M, Gorzegno G, et al. Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. British journal of cancer. 1997;75(5):698-702.
1272. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatic resection [illegible] reast cancer: a systematic review. European journal of cancer (Oxford, Er[illegible] 2011;47(15):2282-90.
1273. Bergenfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B, Nielsen D. Liver resec[illegible] of breast cancer liver metastases--a systematic review. European j[illegible]ology : the journal of the European Society of Surgical Oncol[illegible]n of Surgical Oncology. 2011;37(7):549-57.
1274. van Walsum GA, de Ridder JA, Verhoef C, Bosscha[illegible], Wesselink EJ, et al. Resection of liver metastases in patients with brea[illegible]al and prognostic factors. European journal of surgical oncolo[illegible]ropean Society of Surgical Oncology and the British Associatio[illegible]logy. 2012;38(10):910-7.
1275. Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto [illegible] treatment of bone metastasis: indications and outcomes. [illegible]f clinical oncology. 2005;10(2):103-11.
1276. Berber B, Ibarra R, Snyder L, [illegible]o MT, et al. Multicentre results of stereotactic body radiotherapy [illegible]ours. HPB : the official journal of the International Hepato P[illegible]Association. 2013.
1277. Siva S, MacManus M, Bell[illegible]tic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. Jou[illegible]oncology : official publication of the International Association for t[illegible]ncer. 2010;5(7):1091-9.
1278. Li MP, [illegible]on T, David S. Single-fraction stereotactic ablative body radiothe[illegible]s in oligometastatic breast cancer: Technique and single instituti[illegible]l of medical imaging and radiation oncology. 2020;64[illegible]
1279. N[illegible]of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Breast C[illegible] U.S. National Library of Medicine (NIH); 2014. Available [illegible]nicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100.
12[illegible] hether Treating Breast Cancer Metastases With Surgery or High-Dose [illegible]ves Survival: U.S. National Library of Medicine (NIH); 2015. Available [illegible]s://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364557.
12[illegible]astases-directed Radiotherapy in Addition to Standard Systemic Therapy in Patients With Oligometastatic Breast Cancer (OLIGOMA): U.S. National Library of Medicine (NIH); 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04495309.
1282. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S. Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review. European radiology. 2013;23(3):797-804.
1283. Fromm S, Bartsch R, Rudas M, de Vries A, Wenzel C, Steger GG, et al. Factors influencing the time to development of brain metastases in breast cancer. Breast. 2008;17(5):512-6.

1284. Ogura M, Mitsumori M, Okumura S, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, et al. Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2003;10(4):349-55.
1285. Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Gamma knife radiosurgery in the treatment of patients with single and multiple brain metastases from carcinoma of the breast. Cancer journal (Sudbury, Mass). 2000;6(2):88-92.
1286. Firlik KS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. Annals of surgical oncology. 2000;7(5):333-8.
1287. Kondziolka D, Kano H, Harrison GL, Yang HC, Liew DN, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain [illegible] breast cancer. Clinical article. Journal of neurosurgery. 2011;114(3):7[illegible]
1288. Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurge[illegible]rain metastases from breast carcinoma. Cancer. 2004;100(8):1705-1[illegible]
1289. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo[illegible] tumor subtype on the time from primary diagnosis to de[illegible]metastases and survival in patients with breast cancer. Journal of ne[illegible]3;112(3):467-72.
1290. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Ne[illegible]Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metast[illegible]ce. Cancer treatment reviews. 2014;40(1):48-59.
1291. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll [illegible]ujas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use o[illegible]s febrile neutropenia in patients with breast cancer: a r[illegible]ebo-controlled phase III study. Journal of clinical onco[illegible]the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(6):1178-84.
1292. Ioannidis JP, Hesketh PJ, I[illegible]n of dexamethasone to control of chemotherapy-induced [illegible]iting: a meta-analysis of randomized evidence. Journal of clinical onc[illegible]ournal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;[illegible]
1293. dos San[illegible]tto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurok[illegible]s for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systema[illegible]the National Cancer Institute. 2012;104(17):1280-92.
1294. C[illegible]i MA, Cordova M, Cunningham L, Studts J, McGrath P, et al. H[illegible]ausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, c[illegible]nd relation to quality of life. Cancer. 1998;82(9):1682-91.
12[illegible]ouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among [illegible]story of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement [illegible]of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical [illegible]1995;13(11):2737-44.
12[illegible]J, Bockermann I, de Vries EG, van der Zee AG, ten Hoor KA, van der Graaf WT, et al. Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. British journal of cancer. 2002;86(10):1546-50.
1297. Marino JL, Saunders CM, Emery LI, Green H, Doherty DA, Hickey M. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. Menopause (New York, NY). 2014;21(3):267-74.

REMISSVERSION

1298. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, Andrykowski M. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. Oncology nursing forum. 2002;29(3):E16-25.
1299. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(4):Cd002978.
1300. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet. 2004;363(9407):453-5.
1301. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. Journal of the National Cancer Institut -5.
1302. Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, Hunter MS, Kieffer JM, l. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alle - induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: d, controlled, multicenter trial. Journal of clinical oncology : offic rican Society of Clinical Oncology. 2012;30(33):4124-33.
1303. Liljegren A, Gunnarsson P, Landgren BM, Robeus N, Jo in S. Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast ca th adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial. Breast can treatment. 2012;135(3):791-8.
1304. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalan J, M LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in wome st cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(9
1305. Shams T, Firwana B, Habib F, ad MH, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review an omized trials. Journal of general internal medicine. 2014;29(1):2
1306. Loprinzi CL, Kugler JW, S JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in manage es in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lance):2059-63.
1307. Boekhout AH, V DB, van den Bosch J, Foekema-Tons JH, Adriaansz S, et al. es in patients who have breast cancer with venlafaxine and clo ble-blind, placebo-controlled trial. Journal of clinical oncolog he American Society of Clinical Oncology. 2011;20
1308. I , Dionne A, Dionne JY. Pharmacological and non-hormonal t breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. n cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive 2013;21(5):1461-74.
13 tchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, d, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management hes in breast cancer survivors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(35):5147-52.
1310. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Cedergren I, Selinus I. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. Am J Obstet Gynecol. 1996;174(1 Pt 1):85-92.
1311. Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. Acta Endocrinol (Copenh). 1981;98(1):73-80.

REMISSVERSION

1312. Melamed M, Castano E, Notides AC, Sasson S. Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estriol. Mol Endocrinol. 1997;11(12):1868-78.
1313. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(4):CD001500.
1314. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. Maturitas. 1981;3(3-4):321-7.
1315. Cano A, Estevez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005 gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results f ase III study. Menopause (New York, NY). 2012;19(10):1130-9.
1316. Sánchez-Rovira P HA, Gil-Gil M, Antolín-Novoa S, García-Es s Heras B, Presa-Lorite J, Sánchez-Vigil de la Villa I, Suárez-Aln ., editor 0.005% estriol vaginal gel in hormone receptor-p en with early stage breast cancer in treatment with aromata n the adjuvant setting. A phase II prospective, randomized, double- ed study - "the Blissafe study". San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA):.
1317. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. C radiol appears to be contraindicated in postmenopausal w atase inhibitors. Annals of oncology : official journal of the Euro al Oncology / ESMO. 2006;17(4):584-7.
1318. Notelovitz M, Funk S, Nanav diol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. O (4):556-62.
1319. Akrivis C, Varras M, Thod s G, Bellou A, Antoniou N. Action of 25 microg 17beta-oestradiol v s in the treatment of vaginal atrophy in Greek postmenopausal wom . Clin Exp Obstet Gynecol. 2003;30(4):229-34.
1320. Mettler L, Olsen ment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal (1):23-31.
1321. Bygdem s versus dienoestrol cream in the symptomatic treatme n postmenopausal women. Maturitas. 1996;23(3):259-63.
1322. E , Temur M, Uhri M, Gencer I, et al. The comparison of h lets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic v ntrolled trial. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(3):539-43.
13 21. In: Socialdepartementet, editor.
13 ntet. Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763). Available from: dagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-ssamling/halso--och-sjukvardslag-1982763_sfs-1982-763.
13 rtementet. En nationell cancerstrategi för framtiden, SOU 2009:11. Stockholm: Fritzes offentliga publikationer; 2009.
1326. Socialdepartementet. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30), kap 5, § 7. Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag_sfs-2017-30.
1327. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(2):153-62.

1328. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2006;13(3):300-7.
1329. Sharp L, Finnila K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2013;17(4):429-35.
1330. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. European journal of cancer (Oxford, E 2002;38(11):1520-5.
1331. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myo and coronary artery disease and risk factors in patients treated with early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
1332. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F . Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cig lowing the administration of carbogen. Radiotherapy and oncol e European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(3)
1333. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på e biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läk 02.
1334. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel otentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
1335. Tonnesen H, Nielsen PR, Lau g and alcohol intervention before surgery: evidence for b nal of anaesthesia. 2009;102(3):297-306.
1336. Nath B, Li Y, Carroll JE, S , Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes i y. journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society e Alimentary Tract. 2010;14(11):1732-41.
1337. Bradley KA, Rut yson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screenir ve complications in male VA patients undergoing major non-car eneral internal medicine. 2011;26(2):162-9.
1338. Strasser emann J, Ulrich CM. Impact of resistance training in cancer s Medicine and science in sports and exercise. 2013;45(11):2080-9
1339. F ckmann F, Wolkewitz KD, Monsef I, Engert A, et al. Aerobic for adult patients with haematological malignancies. The Cochrane matic reviews. 2014(11):Cd009075.
13 -Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in e Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:Cd006145.
13 James A, Lambert J. The effects of resistance training on quality of life in cancer: a systematic literature review and meta-analysis. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2010;18(11):1367-76.
1342. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ (Clinical research ed). 2012;344:e70.

REMISSVERSION

1343. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(8):Cd007566.
1344. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(8):Cd008465.
1345. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. Dermatology and therapy. 2016;6(2):185-206.
1346. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the inter[illegible]e study. Journal of clinical oncology : official journal of the American [illegible]l Oncology. 2012;30(7):709-17.
1347. Loblaw DA, Mitera G, Ford M, Laperriere NJ. A 2011 updated[illegible]l clinical practice guideline for the management of malignant ext[illegible] compression. International journal of radiation oncology[illegible] 2012;84(2):312-7.
1348. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz [illegible]ematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. [illegible] (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2012;24(2):112-[illegible]
1349. Cai B, Nickman NA, Gaffney DK. The role [illegible]l beam radiation therapy in boney metastases pain managemen[illegible]liative care pharmacotherapy. 2013;27(1):28-34.
1350. Holli K, Hakama M. Effective[illegible]us follow-up visits for breast cancer. European journal of c[illegible]gy. 1989;25(2):251-4.
1351. Khatcheressian JL, Hurley P. [illegible], Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up an[illegible]ter primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical[illegible]eline update. Journal of clinical oncology : official journal of the Americ[illegible]nical Oncology. 2013;31(7):961-5.
1352. Senkus E, Kyrial[illegible]ult-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary[illegible]nical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-u[illegible]fficial journal of the European Society for Medical Oncolo[illegible]Suppl 5:v8-30.
1353. R[illegible]li D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive d[illegible]treatment of primary breast cancer. A randomized trial. N[illegible]l Project on Breast Cancer follow-up. JAMA : the journal of the [illegible]al Association. 1994;271(20):1593-7.
13[illegible]-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer [illegible]center randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA : [illegible]l of the American Medical Association. 1994;271(20):1587-92.
13[illegible] Telaro E, Russo A, Fossati R, Confalonieri C, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(4):Cd001768.
1356. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(5):Cd001768.
1357. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. BMJ (Clinical research ed). 1996;313(7058):665-9.

REMISSVERSION

1358. Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J, et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 1999;49(446):705-10.
1359. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(6):848-55.
1360. Koinberg IL, Fridlund B, Engholm GB, Holmberg L. Nurse-led follow-up on demand or by a physician after breast cancer surgery: a randomised study. Euro oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursi 2004;8(2):109-17; discussion 18-20.
1361. Koinberg I, Langius-Eklof A, Holmberg L, Fridlund B. The us multidisciplinary educational programme after breast cancer su d comparative study. European journal of oncology nursir European Oncology Nursing Society. 2006;10(4):273-82
1362. Sheppard C, Higgins B, Wise M, Yiangou C, Dubois cancer follow up: a randomised controlled trial comparing point of sus routine 6-monthly clinical review. European journal of official journal of European Oncology Nursing Society. 2009;1
1363. Beaver K, Tysver-Robinson D, Camp illiamson S, Hindley A, et al. Comparing hospital and telephone fo for breast cancer: randomised equivalence trial. 9;338:a3147.
1364. Beaver K, Williamson S, Chali ow-up after treatment for breast cancer: views and experiences st breast care nurses. Journal of clinical nursing. 2010;19(19
1365. Storm HH, Jensen OM, P aterial breast cancer in Denmark 1943-80. British journal of cancer. 198
1366. Grunfeld E. Opt er breast cancer treatment. Current opinion in obstetri (1):92-6.
1367. Amir Z. er survivors' views of work 3 years post diagnosis: a UK perspec l of oncology nursing : the official journal of European Oncolo . 2008;12(3):190-7.
1368. J , Rutqvist LE, Olsson M. Factors influencing return to work: a n treated for breast cancer. European journal of cancer care. 5.
13 am C, Munir F, Pryce J. Returning to work following cancer: a ratory study into the experience of returning to work following cancer. journal of cancer care. 2007;16(1):17-25.
13 nproving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. Critical reviews in oncology/hematology. 2010;73(2):156-66.
1371. Colzani E, Johansson AL, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J, et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. British journal of cancer. 2014;110(5):1378-84.
1372. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(10):1901-14.

REMISSVERSION

1373. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2010;123(3):627-35.
1374. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(26):4074-80.
1375. Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(26):4052-7.
1376. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, d l female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literat 2010;66(1):5-15.
1377. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Onc Survivorship Care Guideline. Journal of clinical oncolog American Society of Clinical Oncology. 2016;34(6):611-
1378. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, Biganzoli L, Claass et al. The requirements of a specialist Breast Centre. European r (Oxford, England : 1990). 2013;49(17):3579-87.
1379. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Pu l. Genetic reclassification of histologic grade delineates new clin cancer. Cancer Res. 2006;66(21):10292-301.
1380. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Gene expression profiling in breast cancer: understanding t istologic grade to improve prognosis. Journal of the Nati 006;98(4):262-72.

REMISSVERSION

KAPITEL 29

Vårdprogramgruppen

29.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancer[illegible] ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat mult[illegible]med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdfl[illegible] ytterligare förankringen, var god se SweBCG (https://www.swebcg.se/) oc[illegible] ar, därigenom har också patientföreträdare deltagit.

29.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Jonas Bergh, professor i onkologi, Karolinska Institutet, öve[illegible]trum, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Anne Andersson, medicine doktor, överläkare, Onk[illegible] orrlands Universitetssjukhus, Umeå

Antonios Valachis, docent, överläkare[illegible]rsitetssjukhuset, Örebro

Barbro Linderholm, docent, överläkar[illegible]n, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Johan Hartman docent, specialist l[illegible]vdelningen för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet, Solna

Niklas Loman, docent, ö[illegible]tsområde Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik; [illegible]ıs, Lund

Dan Lundstedt,[illegible]läkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjuk[illegible]

Sophia Z[illegible]cent, universitetslektor i diagnostisk radiologi, VO Bild- och funktion[illegible]hus Malmö samt Institutionen för translationell medicin, Lunds Un[illegible]

Th[illegible]cent, överläkare, Bröstcentrum, Tema cancer, Karolinska U[illegible]set och Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, Solna

Ir[illegible] medicine doktor, överläkare, Bröstcentrum Kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset samt Institutionen för Molekylär medicin och Kirurgi, Karolinska Institutet, Solna

Övriga representanter – kapitelförfattare

Anne Andersson, överläkare, Cancercentrum, onkologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Malin Backman, medicine doktor, Institutionen för neurolobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Solna

REMISSVERSION

Jenny Bergqvist, medicine doktor, överläkare, Bröstcentrum Capio S:t Görans Sjukhus, Stockholm

Yvonne Brandberg, professor, psykolog, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, Solna

Hans Ehrencrona, docent, överläkare, VO Klinisk genetik och patologi, Labmedicin, Region Skåne

Irma Fredriksson, medicine doktor, överläkare, Bröstcentrum Kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset samt Institutionen för Molekylär medicin och Kirurgi, K[illegible] Institutet, Solna

Johan Hartman docent, specialist klinisk patologi, Avdelningen för Onkolog[illegible] Karolinska Institutet, Solna

Malin Laurell Lövefors, funktionsenhetschef, Mammografiavdelninger[illegible] Thoraxradiologi/Bröst, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Barbro Linderholm, docent, överläkare, Onkologiska Klinik[illegible] Universitetssjukhuset, Göteborg

Maria Mani, docent, överläkare, VO Käk- och Plasti[illegible], [illegible]demiska sjukhuset, Uppsala

Greger Nilsson, medicine doktor, överläkare, [illegible]Visby Lasarett samt Onkologiska kliniken Gävle sjukhus, V[illegible]

Helena Olofsson, medicine doktor/Pl[illegible]schef klinisk patologi, Linjeansvarig och överläkare i bröstpatologi, Klinisk[illegible] laboratoriet, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Fredrik Strand, docent, speci[illegible]och Funktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset i S[illegible]

Charlotta Wads[illegible]rläkare, Kirurgkliniken, Sundsvalls Sjukhus, Sundsvall

Yvonne Wengs[illegible]iad onkologisjuksköterska, Institutionen för neurobiologi, V[illegible]nhälle för Omvårdnad, Karolinska Institutet, Solna

Fredrik V[illegible]rgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Sophia Z[illegible]cent, universitetslektor i diagnostisk radiologi, VO Bild- och fu[illegible]sitetssjukhus Malmö samt Institutionen för translationell medicin, Lunds U[illegible]d

29.3 Jäv och andra bindningar

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland.

SweBCG har sedan många år på årlig basis uppdaterat jävsdeklarationerna för alla medlemmar. Jävsdeklarationerna för respektive författare finns tillgängliga på SweBCG:s webbplats (https://www.swebcg.se/). Individuella jävsdeklarationer har tagits in för författare som inte varit medlemmar i SweBCG.

REMISSVERSION

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi

Kvastdokumentet ses över årligen och uppdateras vid behov. Uppdateringen följer samma cykel som vårdprogrammet. Var god se http://www.svfp.se/kvastdokumen

Kvastdokumentet ligger i denna remissversion efter sista sidan i vårdprogrammet men kommer vid publicering att vara integrerat i dokumentet.

REMISSVERSION

REMISSVERSION

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se

Kvalitetsdokument för bröstpatologi

Bilaga till Nationellt vårdprogram för Bröstcancer

2021-10-26 Version: 3

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kvalitetsdokument för bröstpatologi **1**

Bilaga till Nationellt vårdprogram för Bröstcancer **1**

Utskärningsanvisningar 1
Preparat med cancer (invasiv och/eller in situ) 1

Preparat utan påvisad cancer 3

Mikroskopisk undersökning och bedömning 3
Gradering av in situ cancer och subtypning 3
Gradering av invasiv bröstcancer 3
Stadieindelning 6

Biomarköranalyser – grundpanel för alla invasiva tumörer 7
Sammanfattning 7
Östrogen- och progesteronreceptorstatus – immunhistokemisk metod 8
Proliferationsmarkör Ki67 – immunhistokemisk metod 9
HER2 status – analysmetoder 9

Biomarköranalyser – tilläggsanalyser 11
Tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL) 11
Histopatologisk utvärdering av preoperativ (neoadjuvant) behandlingssvar 11
PD-L1 analys 12
Genexpressionsprofilering 12
Bildanalys 12
Genomisk profilering – DNA analys 13

Information i remissens svarsdel 13

Koder och beteckningar 16
SNOMED-kodning 16
Kvalitetsindikatorer 21

Författare (KVAST-gruppen för bröstpatologi) 22

Referenser 23

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för bröstpatologi

2020-05-06 Version 1.

2020-06-01 Version 2.

2021-10-26 Version 3.

Förord

Detta är en uppdaterad version av KVAST dokumentet från år 2020 och är bilaga till nationella vårdprogrammet för bröstcancer. Sedan senaste version år 2020 finns framförallt uppdateringar angående Ki67-bedömning och förtydligande angående utförande av HER2-analys. Dessutom finns ett nytt avsnitt med kvalitetsindikatorer.

Utskärningsanvisningar

Preparat med cancer (invasiv och/eller in situ)

Mastektomi och bröstbevarande kirurgi (partiell mastektomi, ”sektor”)

Preparatets vikt och mått i tre dimensioner noteras. Eventuell hud och suturmarkeringar anges.

Preparatröntgen bör utföras på alla partiella mastektomipreparat och kan med fördel utföras även på mastektomipreparat med multipla tumörer, mikrokalk eller icke-palpabla förändringar. Om inte resektionskanter är tuschade av kirurgerna, tuschas alla ytor med separata färger efter ett angivet schema. Sidokanterna (circumferent yta) kan benämnas laterala, mediala, kraniala och kaudala, eller orienteras efter klockslag. Övriga ytor benämns ventral och dorsal (alternativ ”hudnära” och ”fascial”).

Det är centralt att den kliniska tumörbeskrivningen (tumörstorlek, antal, lokalisering) och eventuell tumörmarkering, kan korreleras och spåras genom den makroskopiska beskrivningen, och därmed till den mikroskopiska diagnosen.

Val av tumörmarkeringsmetod kan göras lokalt i samråd mellan kirurgi, radiologi, onkologi och patologi. Kolindikering är enkel och billig att utföra. Den vägleder kirurg men har nackdelen att den inte syns radiologiskt och kan vara svår att återfinna histopatologiskt. Metallclips har fördelen att synas radiologiskt och makroskopiskt. Ett annat alternativ är radioaktiva korn.

Vid neoadjuvant behandling ska tumören alltid markeras preoperativt (innan start av neoadjuvant behandling) för att kunna identifiera tumören i operationspreparatet vid komplett respons.

Största möjliga tumörstorlek noteras (av 3 dimensioner) och avstånd till dorsal resektionsyta, ventral och sidoresektionsyta antecknas.

När tumör ses makroskopiskt tydlig och välavgränsad kan hela tumörområdet bäddas i standardklossar. Standardklossar har fördelen att vara lättillgängliga för kompletterande immunhistokemisk undersökning. Vid stora, diffust utbredda, eller svåravgränsade tumörer, är storsnitt till god hjälp. Storsnitt täcker stora ytor med bibehållna relationer mellan olika strukturer och resektionsytor. Storsnitt är till hjälp vid oklart tumörfynd efter neoadjuvant behandling, utbredd DCIS eller utbredd diffust växande lobulär cancer.

I princip skall det bäddas tillräckligt med vävnad – inte för lite och inte för mycket. Hur mycket beror på tumören, preparattypen och tumörutbredningen. Bitar skall tas för fastställande av tumörstorlek, tumörutbredning och radikalitet. Vid unifokal tumör räcker ett mindre antal bitar. Vid mikrokalk utan makroskopiskt synlig tumör är det nödvändigt att bädda mer vävnad, ibland hela preparatet. Från preparatet tas bitar till dokumentation av mikroskopisk tumörstorlek. I de flesta fall med invasiv cancer < 20 mm kan en bit bäddas i en kassett. Vid större tumörer kan storsnitt användas eller biten kan delas i flera små kassetter med motsvarande kanter märkta. Vid stora tumörer med största tumörmått vinkelrätt mot snittplanet tas snitt med ungefär 1 cm mellanrum och storleken beräknas med hjälp av skivtjocklek och antal tumörengagerade skivor och jämförs eventuellt med radiologiska mått.

Vid flera invasiva tumörer dokumenteras varje tumör som ovan, avstånden mellan tumörerna mäts makroskopiskt. Alternativt kan de avbildas i storsnitt.

Ett snitt vinkelrätt mot dorsal resektionsyta närmast tumören tas om inte denna är med i tumörsnittet. Ange om dorsal fascia är fri och rörlig.

Preliminär radikalitetsbedömning kan göras på preparatröntgen och makroskopiskt men vid definitiv radikalitetsbedömning är de histologiska marginalerna avgörande.

Tumörvävnad till tumörbiobank tillvaratas enligt lokala anvisningar. Tumörvävnad med kontrollerad fixeringstid för biomarkörbestämning kan med fördel tillvaratas färsk och fixeras i separat kassett. Notera tidpunkten då tumörbiten läggs i och tas ur formalinet. Om inte tumörbit tillvaratas färsk skall preparatet skivas enligt beskrivning nedan för att säkerställa god fixering. Vid mikrokalk och multipla tumörer kan skivorna preparatröntgas.

Sentinel node

Varje sentinel node (SN) mäts och bäddas separat. Försiktig dissektion måste användas för att säkra att körtlarna är hela och att antalet är rätt. Syftet med undersökningen är att hitta alla metastaser > 2 mm varför SN makroskopisk skivas i maximalt 2 mm tjocka skivor. I praktiken betyder detta att SN < 4 mm kan undersökas hela, de > 4 mm kan halveras parallellt med längdaxeln. SN > 10 mm skärs i flera bitar där tjockleken på bitarna är 2 mm eller mindre, de kan skäras i 2 mm tunna skivor, vinkelrätt mot längsaxeln.

Vid fryssnitt av färska SN undersöks bitarna med ett eller flera ytliga seriesnitt på samma nivå. Nivåsnittning bör undvikas vid fryssnittning då det finns risk att metastaser bortsnittas. Vid makroskopisk metastas i en SN räcker det med fryssnitt från denna SN. Fryssnittning är resurs- och tidskrävande och undersökningens omfattning bör göras i överenskommelse med lokala multidisciplinära teamet.

Immunhistokemi på fryssnitt kan användas efter lokala rutiner. Handläggning av efterföljande formalinfixerat och paraffinbäddat material beror på fynden vid fryssnittningen:

- Vid negativt fryssnitt och vid fynd av metastas ≤ 2 mm snittas paraffinsnitt i 3 nivåer med 200 µm emellan.
- Vid fryssnittfynd av metastas > 2 mm är ett paraffinsnitt tillräckligt.

Immunhistokemisk undersökning med cytokeratin bör utföras på negativa sentinel nodes vid diffus (lobulär) tumörväxt och efter neoadjuvant (preoperativ) behandling, i överenskommelse med det lokala multidisciplinära teamet.

Axillpreparat

Stora lymfkörtlar delas i längdaxeln och båda halvorna bäddas med en lymfkörtel per kassett. Större lymfkörtlar fördelas i flera kassetter. Lymfkörtlar < 4 mm kan bäddas odelade och flera tillsammans i en kassett. Varje paraffinblock undersöks med ett HE snitt. Från stora lymfkörtlar med makroskopiskt synlig metastas kan det räcka med en bäddad bit, men lymfkörteln skall undersökas i sin helhet om metastasen inte bekräftas mikroskopiskt. Vid misstanke på kvarvarande metastas (t ex fibros) efter neoadjuvant behandling rekommenderas bred immunhistokemisk undersökning av cytokeratiner.

Preparat utan påvisad cancer

Riskreducerande/profylaktisk mastektomi: Noggrann makroskopisk undersökning och om makroskopisk undersökning är normal undersöks 1 vävnadsbit per kvadrant och mamillbas mikroskopiskt. Korrelation med preoperativ bilddiagnostik bör ske vid den patologiska bedömningen.

Reduktionsplastik: Noggrann makroskopisk undersökning och om inget avvikande ses undersöks 1 vävnadsbit per bröst.

Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier: Omhändertas som partiell mastektomi. Representativa snitt tas från förändringen och från resektionskanter.

Mikroskopisk undersökning och bedömning

Bröstcancer typas morfologiskt i enlighet med internationell referenslitteratur WHO-klassificering 5:e upplagan [1]. Immunhistokemisk undersökning används som komplement till den morfologiska undersökningen för att bedöma till exempel tumörtyp, atypi och invasivitet.

Gradering av in situ cancer och subtypning

För bedömning av premaligna förändringar hänvisas till WHO-klassificering 5:e upplagan [1].

Gradering av invasiv bröstcancer

Morfologisk gradering av tumörgrad sker enligt Nottingham Histologic Grade (NHG). Gradering kan utföras i mikroskop eller digitalt.

Reproducerbarheten av låg (NHG 1) versus hög (NHG 3) tumörgrad är förhållandevis god under förutsättning att graderingen utförs noggrant och i enlighet med de riktlinjer som publicerats [1,

2]. Tumörgraden ska väga tyngre än Ki67-index vid indelning i prognostiska undergrupper (luminal A-lik versus luminal B-lik) [3].

En metodologisk svårighet är att över 50% av samtliga invasiva tumörer hamnar inom intermediärgruppen (NHG2) och denna grupp saknar kliniskt värde [4-6].

Alla typer av invasiv bröstcancer kan och bör graderas vilket även innefattar preoperativa biopsier för ställningstagande till preoperativ (neoadjuvant) behandling. Graderingen av preoperativa biopsier är preliminär och kan komma att ändras vid bedömning på operationspreparatet. Mikroinvasiv bröstcancer graderas ej. En specifik grad (NHG1, 2 eller 3) bör anges och inte ett intervall (t ex NHG 1-2). I svårbedömda fall, vid mycket små tumörer och vid biopsier kan prefixet ”närmast” anges.

Separata tumörhärdar med olika morfologi graderas separat, detsamma gäller när två morfologiskt helt skilda tumörtyper förekommer inom samma tumör (invasivt blandat carcinom). En god fixering är en förutsättning för korrekt gradering. Dålig fixering omöjliggör säker bedömningen av samtliga tre ingående parametrar i NHG: cellkärnorna blir svullna och vakuoliserade (kärnatypin kan ej värderas), gångepitelet lossnar och dissocierar (andelen öppna tubuli kan ej värderas) samt mitoserna blir svåra att skilja från pyknotiska cellkärnor, apoptotiska celler och autolyserat material. Dessutom minskar antalet mitoser med ökad tid till fixering [7]. Det är därför viktigt att ha en klar gräns för när man avstår från gradering. Bra kvalitet på rutinfärgning med HE är en förutsättning för diagnostik och histologisk gradering inom bröstpatologi, varför det rekommenderas att avdelningar deltar i externa kvalitetssäkringsprogram.

Körtelgrad

Granska samtliga tumörglas i låg förstoring för att bedöma andelen öppna, tubulära invasiva strukturer, med polariserade epitelceller, i procent av hela den invasiva cancerns epitelkomponent. In situ komponenter skall således exkluderas. Kribriforma invasiva strukturer jämställs med tubulära komponenter. Detsamma gäller invasiva papillära formationer, men dessa bör anses extremt ovanliga.

Poäng tilldelas enligt följande:

Poäng	Andel körtelstrukturer
1	> 75 %
2	10–75 %
3	< 10 %

Kärngrad

Kärnatypigraden är den svårast reproducerbara parametern i NHG och kräver att man regelbundet kalibrerar sin uppfattning om kärnatypigrad mot bildmaterial. I det aktuella preparatet utgör normalt gångepitel den interna referensen. Kärnatypin består av 3 komponenter (kärnstorlek, storleksvariabilitet, kromatinmönster samt nukleoler) som skall värderas inom hela tumörcellspopulationen och alltid jämföras med det normala gångepitelet. Det skall dock

poängteras att det är kärnstorleken som är det primära kriteriet. De övriga parametrarna är sekundära. Nedan följer ett försök till verbal beskrivning av kärnatypi:

Poäng	Beskrivning av kärnatypi
1	Små, regelbundna cellkärnor. Låg intercellulär variabilitet. Regelbundet kromatin, små eller inga synliga nukleoler. Lindrig avvikelse från det normala gångepitelet (<1,5 ggr storleken av cellkärnor i det normala gångepitelet)
2	Måttligt förstorade cellkärnor. Måttlig intercellulär variabilitet. Ofta vesikulära cellkärnor med synlig, solitär nukleol. Måttlig avvikelse från det normala gångepitelet (1,5-2 ggr storleken av cellkärnor i det normala gångepitelet).
3	Stora oregelbundna kärnor med hög intercellulär variabilitet. Bisarra kärnor kan förekomma. Vesikulära cellkärnor med en eller flera framträdande nukleoler. Uttalad avvikelse från det normala gångepitelet (>2 ggr storleken av cellkärnor i det normala gångepitelet).

Mitosgrad

Identifiera och räkna mitoser inom en yta motsvarande x40 objektiv (s.k. ”high power fields”) inom det mest proliferativa området, så kallad “hot spot”. De mest proliferativa områdena är oftast belägna i cancerns periferi. Vid lobulär cancer är dock mitoserna i regel lika frekventa centralt som perifert.

Ytterligare och likartade områden för mitosräkning väljs ut slumpmässigt i närliggande fält. Räkna antalet entydiga mitoser i totalt 10 synfält där summan blir underlag för poängtilldelningen efter att synfältsdiametern fastställts och korrigering av brytpunkterna för mitosräkningen gjorts enligt diagramet på sid 6 i WHO-klassificering 5:e upplagan [1]. Detta gäller även för digital räkning av mitoser.

Om mitos-summan hamnar nära någon brytpunkt – framför allt när den totala graden kan ändras – kontrollräkna i ytterligare några “hot spots”.

Rapportering av graderingen

De tre parametrarna summeras och resulterar i en malignitetsgrad, som benämns Nottingham Histologic Grade (NHG).

Totalpoäng = körtelpoäng + kärnpoäng + mitospoäng.

Totalpoäng	NHG
3–5	1
6–7	2
8–9	3

Invasiv lobulär cancer kan anta vilken som helst av de tre malignitetsgraderna, men har oftast grad 2. Invasiv lobulär cancer med kärngrad 3 kallas pleomorf lobulär cancer.

Stadieindelning

Tumörstadieindelning baseras på pTNM-klassificering [8, 9].

Stadieindelande tumörstorlek är en tumörs största mått i mm, (vid osäkerhet avrunda till närmaste tröskelvärde). Vid multipla tumörer gäller måttet av största enskilda tumörhärd, se nedan. Entydig definition av multifokalitet försvåras av att bröstcancer inte sällan utbreder sig diskontinuerligt i små och stora förband. Detta diskuteras i AJCC, 8:e utgåvan och här föreslås att multipla tumörer föreligger om de är ”makroskopiskt urskiljbara med kliniska och patologiska metoder” [9]. Men om de är “mycket nära varandra, (till exempel < 5 mm), speciellt om de är histologiskt lika, så är de sannolikt en tumör med komplex form”.

I gränsfall föreslås utbredningen beskrivas och bedömningen motiveras i utlåtandet. En konsekvens av uppdelning av tumör i flera är att måttet på den stadieindelande största härden minskar.

Axillära lymfkörtelmetastaser (ej neoadjuvant behandlade)

ITC:	≤ 0,2 mm och < 200 celler
Mikrometastas:	> 0,2 mm eller > 200 celler
Makrometastas:	> 2,0 mm

För att patient ska kategoriseras som makrometastas-positiv ska åtminstone en lymfkörtel innehålla en tumörhärd som är > 2,0 mm (makrometastas). För att medräknas i körtelstatus måste ytterligare lymfkörtlar innehålla tumörhärdar som är > 0,2 mm (åtminstone mikrometastas).

Lymfkörtlar som bara innehåller tumörhärdar ≤ 0,2 mm (ITC) räknas inte som positiva lymfkörtlar i N-klassifikationen, men ska registreras som innehållande ITC och vidare inkluderas i det totala antalet undersökta lymfkörtlar.

Cancerhärdar som ligger fritt i den axillära fettvävnaden utan histologisk påvisbar rest av lymfkörtel klassas som regional lymfkörtelmetastas (≥N1) när det finns cancer i bröstet.

Huvudmålet med undersökning av lymfkörtlar är att påvisa alla metastaser. Hela lymfkörteln ska inlämnas för undersökning. Större lymfkörtlar delas eller skivas i högst 2 mm tjocka skivor.

Metastasers storlek mäts som största storlek av härd med tumörceller i kontakt med varandra. Skilda härdar får inte adderas. Om metastasen har inducerat desmoplastisk stromareaktion inkluderas det fibrotiska området i metastasmåttet.

Bedömning av metastasstorlek görs oberoende av om tumörhärden är lokaliserad inom en lymfkörtel, i anslutning till kapseln eller ligger helt fritt i fettväv.

Mikrometastaser definieras som tumörhärdar större än 0,2 mm men inte större än 2,0 mm i största mått. En tredimensionell tumörhärd mätande 0,2 mm innehåller i genomsnitt cirka 1 000 tumörceller. Man har beräknat att om man påträffar mer än 200 tumörceller i ett enda snitt av en lymfkörtel, är sannolikheten stor att hela lymfkörteln innehåller mer än 1 000 tumörceller och därmed motsvarar en mikrometastas.

Isolerade tumörceller (ITC) definieras som lymfkörtel innehållande kontinuerlig tumörhärd mätande mindre än 0,2 mm. Dock kan även sådan tumörförekomst kategoriseras som mikrometastas om man i ett enda snitt kan påvisa mer än totalt 200 tumörceller. Tumörcellerna skall räknas i ett enda snitt och fynd i flera snitt skall inte adderas.

Gränsvärdet 200 celler är endast en riktlinje och patologen kan göra en egen bedömning av om en tumörcellansamling mest sannolikt utgör mikrometastas eller isolerade tumörceller.

Intramammara lymfkörtlar ligger i bröstvävnad och kodas som axillära lymfkörtlar när fallet stadieindelas. För detaljerad beskrivning se AJCC, 8:e utgåvan [9].

Efter neoadjuvant behandling är det omöjligt att säkert avgöra om enstaka tumörceller i lymfkörtel utgör äkta ITC eller kvarvarande rest efter given onkologisk behandling. Därför ska varken begreppet ITC, mikro- eller makrometastas användas efter neoadjuvant behandling. Förekomst av metastas anges istället som kvarvarande metastasrest efter neoadjuvant behandling med morfologisk beskrivning och måttangivelser.

Biomarköranalyser – grundpanel för alla invasiva tumörer

Sammanfattning

Biomarkörer analyseras på tumörvävnad med kontrollerad och om möjligt dokumenterad fixeringstid på 24–72 timmar. Kall ischemitid (tid från operation till formalin) dokumenteras om möjligt, och bör understiga en timme för att få optimala biomarköranalyser [10]. Samtliga biomarkörer kan uppvisa intratumoral heterogenitet, men den är mest påtaglig för Ki67 och PR [1]. Detta innebär att ju mindre ytenhet av tumören som analyseras, desto större risk för att det sanna biomarköruttrycket ej uppmärksammas.

Utifrån ovanstående bör därmed primär bröstcancer analyseras avseende östrogen (ER)- och progesteronreceptorer (PR), proliferationsmarkör Ki67 och HER2-status på operationspreparatet [11]. På preoperativa biopsier analyseras dessa markörer enligt lokala rutiner och huvudsakligen som vägledning inför neoadjuvant behandling. Eftersom uttrycket av biomarkörer kan ändras i lokal- eller fjärr-recidiv bör alltid biomarkörerna analyseras på nytt [12]. I första hand sker biomarköranalys på operations- eller biopsimaterial, i andra hand på cytologiskt material.

Vävnad där analys av kontroller inte utfaller korrekt, trots upprepning, kan inte användas till receptorbestämning. Tekniska orsaker till problem kan vara fixering i alkohol eller andra fixativ än 10 % neutral buffrad formalin, fixering < 6 timmar eller > 72 timmar, kall ischemitid överstigande en timme eller urkalkning i stark syra (exempelvis saltsyra).

Analyserna ska vara kvalitetssäkrade (intern kvalitetssäkring, extern kvalitetssäkring exempelvis NordiQC eller UK NEQAS och populationsnivå genom Equalis). Analysmetod (inkluderande instrument, antikroppar, mm) ska dokumenteras vid laboratoriet, för att kunna utlämnas vid förfrågan. Kontroller, såväl negativa som olika positiva, ska finnas med på glaset.

Om analysmetoden (instrument, protokoll, reagenser) eller preparathantering (fixering, dehydrering, bäddning) ändras, ska validering utföras (6-8).

Enligt nationella vårdprogrammet för bröstcancer har subtypsindelningen av bröstcancer ändrats för att efterlikna genexpressionsbaserad (PAM50) subtypsindelning. Denna indelning har stort prognostiskt värde men utesluter på intet sätt vanlig morfologisk klassificering. Det ska också poängteras att denna indelning är ett surrogat för äkta genexpressionsbaserad indelning som nu rekommenderas för vissa patientgrupper [13]. Indelning sker med hjälp av en kombination av morfologisk klassificering och immunhistokemi. ER+/HER2- bröstcancer indelas i luminal A eller B. I denna indelning tas hänsyn till både ER, PR och NHG där den senare spelar en avgörande roll. För detaljerad beskrivning hänvisas till Nationella vårdprogrammet bröstcancer, kap 9; "kategorisering av tumören" [13].

Östrogen- och progesteronreceptorstatus – immunhistokemisk metod

Målet för östrogenreceptorbestämning (ER) är att förutsäga kliniskt svar på endokrin terapi [14] och målet för progesteronreceptoranalys (PR) är prognostisk [14]. Bägge har dock betydelse för subtypsindelning enl ovan [13].

Om normal bröstvävnad finns med i snittet så fungerar denna som intern kontroll för immunhistokemin. Normala körtelceller uppvisar varierande (ingen till stark) kärninfärgning utmed gångens cirkumferens.

Extern kontroll ska användas i form av extra snitt på glaset av till exempel normal vävnad eller cellinjer (eller vävnad) med varierande receptoruttryck.

Endast invasiva tumörstrukturer avläses och ska vid tveksamhet avseende invasiv eller in situ-komponent i rutinfärgning kompletteras med immunhistokemisk färgning för myoepitel. All invasiv tumör på glaset ska granskas eftersom uttryck kan vara heterogent, i synnerhet avseende PR.

Analys av ER utförs på DCIS-lesioner vid kliniskt önskemål.

Brunfärgade cellkärnor bedöms som positiva oavsett färgintensitet.

Rapportering
Resultatet anges som helt negativt eller med uppskattad andel positiva tumörceller i den invasiva komponenten i hela snittet (kontinuerligt medelvärde 0-100 %). Detta är också det format som används i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer. I samråd med SweBCG och nationella vårdprogramgruppen ska positivitet anges enligt följande:

Positiv ER-status $\geq$ 10%

Positiv PR-status $\geq$ 10%

Proliferationsmarkör Ki67 – immunhistokemisk metod

Andel Ki67-positiva invasiva tumörceller (Ki67 index) korrelerar till prognos och har ett visst behandlingsprediktivt värde för ER-positiv bröstcancer [15-18]. Bedömningen, vilken rapporteras som procentandel positiva tumörceller, utförs på invasiva cancerceller över hela tumörytan. Tidigare KVAST-riktlinjer har förordat räkning inom hot spot. I enlighet med internationella riktlinjer rekommenderar nu KVAST-gruppen att övergå till räkning av andel Ki67-positiva cellkärnor i hela infärgade tumörytan (sk weighted global score) [19]. Den huvudsakliga anledningen är ett stort behov av att förbättra reproducerbarheten och minska variabiliteten av Ki67.

Räkning kan ske manuellt med ”visual scoring method” enligt publicerade riktlinjer (se appendix till KVAST-dokument, som är hämtat rakt av från hemsidan för International Ki67 in breast cancer working group). Samtliga invasiva cancrar indelas enligt denna metod i fyra olika områden baserat på ytandel respektive nivå av Ki67-uttrycksnivå; dvs områden med negativ, låg, intermediär och hög nivå av Ki67, liksom deras procentuella andel av tumörytan. En nedladdningsbar app (se appendix) är användbar för att på ett enkelt sätt beräkna weighted global score. Öppningar för digitala metoder nämns i detta sammanhang, och en validerad och i första hand CE-godkänd digital bildanalys är att föredra på sikt och ger kraftig tidsbesparing. Ett antal kommersiella program finns tillgängliga.

Exempel på Ki67-positiva celler beskrivs närmare i appendix. Resultatet anges som ett medelvärde av Ki67 (kontinuerligt värde 0–100 %). Det formatet kommer att användas i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer. I enlighet med nya riktlinjer från ”International Ki67 working group” bör patologer använda två fasta brytpunkter renderande följande tre grupper; Ki67-låg <6 %, Ki67-intermediär 6-29 % och Ki67-hög > 29 %. Gruppindelningen baseras, i den av International Ki67 in breast cancer working group utförda studien, på bristande tillförlitlighet i Ki67-analys inom området 5-30 % mellan olika bedömare. I området < 5 % och området > 30 % var däremot samstämmigheten mellan olika bedömare närmast total. Dessa nya riktlinjer och brytpunkter ersätter tidigare lab-specifika brytpunkter och förordas av både SweBCG och KVAST-gruppen, med start 1 januari 2022.

HER2 status – analysmetoder

Kontroller och validering
HER2 är en prognostisk och prediktiv biomarkör som identifierar patienter som har nytta av HER2-riktad behandling [20-23]. Rutinmässigt analyseras HER2 med immunhistokemi och kompletteras med in situ hybridisering (ISH) vid tvetydiga utfall (HER2 2+). Aktuella studier visar att även sekvenseringsbaserad analys (DNA- och RNA-sekvensering) kan utgöra en tillförlitlig metod för att bedöma HER2-status [24-26], men kräver intern validering om egna laboratoriespecifika test används (se tilläggsanalyser).

Vid immunhistokemisk färgning används extern kontroll. Här används bröstcancervävnad alternativt cellinjer med varierande uttryck av HER2-protein (0 till 3+). Normal bröstvävnad i snittet fungerar som intern kontroll. I normal bröstvävnad skall ses en svag, inkomplett infärgning i utförsgångar. För ISH utgör normal bröstvävnad eller exempelvis stroma i provet en intern kontroll. Som extern kontroll kan vävnad med olika antal HER2-kopior användas (icke amplifierad, tvetydig, amplifierad).

Om resultatet i kontrollerna inte utfaller som väntat måste analysen göras om. Om cytoplasmatisk färgning döljer membranfärgningen måste testet göras om och/eller ISH utföras.

Avläsning
Immunhistokemiskt uttryck för HER2 ska avläsas i cellmembranet på den invasiva komponenten, gärna tillsammans med tillhörande rutinfärgat glas.

IHC-avläsning
HER2 IHC avläses med 10x objektivet.

All tumörvävnad i snittet granskas och andel tumör med signifikant membraninfärgning (styrka och utbredning), uppskattas enligt nedan.

0: Ingen infärgning eller inkomplett membranfärgning som är svag/knappt synlig i ≤10 %

1+: Inkomplett membranfärgning som är svag/knappt synlig i >10 %

2+: Komplett svag/måttlig membranfärgning i >10 %. U-format basolateral kraftig positiv membranfärgning där den luminala delen av membranen är negativ (sällsynta fall, ffa vid mikropapillär differentiering) [27]. Komplett kraftig membranfärgning i ≤10 %.

IHC 2+ fall verifieras med ISH.

3+: Komplett, kraftig membranfärgning i >10 %. Dessa fall kan konfirmeras med ISH om lokala rutiner kräver detta, men är ej nödvändigt enligt senaste internationella guidelines som betraktar dessa fall som HER2-positiva [28].

ISH-avläsning
Analys av ISH sker enligt algoritm som finns beskriven i detalj i internationella guidelines samt enligt tillverkarens rekommendationer [1, 29]. Om tumören är heterogen ska signalerna räknas i den del av tumören som har det högsta proteinuttrycket enligt immunhistokemisk infärgning. Som intern kontroll används stromala celler. Om inte majoriteten av dessa uppvisar 1-2 signaler av vardera kromosom 17 (CEP17) och HER2 bör man överväga att göra om analysen. Likaledes bör analysen göras om ifall rikligt med cytoplasmatiska eller extracellulära signaler ses. Minst 20 icke överlappande cellkärnor ska räknas. I de fall där resultatet hamnar nära gränsvärden eller tumören uppvisar stor heterogenitet räknas minst ytterligare ett område. Både medelantalet HER2-kopior per cellkärna samt kvoten mellan antalet HER2-kopior och CEP17 ska räknas. HER2-signaler som ligger närmare varandra än diametern på en svart (HER2) signal räknas som enbart en signal (”dubblettsignal”).

Det är de celler som är representativa för cellpopulationen med högst medelantal HER2-signaler som ska räknas. Dessa celler behöver alltså inte ligga intill varandra och celler med bara enstaka signaler bör inte tas med i räkningen om det i samma område finns celler med många signaler. Eftersom målet är att identifiera om det finns en HER2-amplifierad population som utgör minst 10% av tumören så innebär detta dock inte att man bör leta igenom stora delar av tumören för att hitta enstaka celler med ökat kopieantal. Vanligen räcker det med ca 2-3 synfält (x40) för att hitta tillräckligt många celler som är både bedömbara och representativa. Om heterogenitet

föreligger gäller som för IHC3+ att om den amplifierade klonen utgör > 10 % av hela snittet bedöms tumören som positiv. Vid heterogenitet bör uppskattad %-andel amplifierade tumörceller anges i svaret.

Om resultatet ligger nära gränsvärdet eller om det är svårt att hitta bedömbara celler kan dock flera områden behöva undersökas och dessa fall bör bedömas av ytterligare en patolog eller skickas för extern konsultation.

Rapportering HER2-status

Positivt HER2 status:

- IHC färgning 3+
- IHC 2+ med ISH kvot ≥ 2 **och** kopior ≥ 4
- IHC 2+ med ISH kvot < 2 men HER2 kopior ≥ 6

Negativt HER2 status:

- IHC färgning 0 eller 1+
- IHC 2+ med ISH kvot < 2 och HER2 kopior < 6

I svaret rapporteras IHC utfall (0, 1+, 2+, 3+) och om ISH utförts rapporteras även HER2-kvot och antal HER2-kopior per cell.

Vävnad där interna kontroller inte utfaller korrekt, trots att testet har upprepats och undersökts med både IHC och ISH, kan inte bedömas och besvaras som ”icke bedömbart resultat”.

Biomarköranalyser – tilläggsanalyser

Tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL)

Utvärdering av stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL) har prognostisk betydelse framförallt för bröstcancerpatienter med trippelnegativa tumörer [1, 30] men även HER2-positiv cancer. Hög andel sTILs är kopplat till ett bättre kliniskt utfall och ett bättre svar på neoadjuvant behandling i trippelnegativa men även HER2 positiva bröstcancrar. Kvantifiering av sTILs utförs på HE snitt enligt internationella riktlinjerna [31]. sTILs utvärderas i stromat av hela tumörområdet med en visuell uppskattning. Resultatet presenteras som en procentuell andel, avrundas till närmaste hela 10-tal. Analysen utförs manuellt men mycket snart förväntas digitala bildanalys finnas tillgängliga. KVAST rekommenderar att utvärdering av sTILs utförs på samtliga trippelnegativa bröstcancrar innan behandling. Det gäller preoperativa biopsier såväl som exciderade tumörer. Framöver kan analys även komma att utföras för HER2-positiv cancer.

Histopatologisk utvärdering av preoperativ (neoadjuvant) behandlingssvar

Mängden av kvarvarande cancer efter neoadjuvant behandling har prognostisk betydelse. Från operationsmaterialet bör rikligt med material från tumörbädden undersökas mikroskopiskt. Kvarvarande tumör ska graderas och mätas enligt riktlinjer från AJCC/TNM. Om all invasiv

tumör är bortbehandlad i bröst såväl som i axillära lymfkörtlar benämns detta patologisk komplett respons (pCR) [32]. Partiell patologisk respons är tyvärr ett trubbigt begrepp som innefattar allt från nästan komplett respons till knappt någon respons. Därför krävs mer exakta bedömningssystem. Residual cancer burden (RCB) är den mest väletablerade metoden för att mäta kvarvarande tumör och rekommenderas av WHO (5:e upplagan, sid 92) [1]. Den baseras på storleken på tumörbädden, andel av kvarvarande invasiv cancer och/eller DCIS, antal positiva lymfkörtlar och storlek på den största metastasen [33, 34]. Här anges största sammanhängande metastasdiameter. Tumörbädden avser det område inom vilket det finns kvarvarande cancer (in situ eller invasiv) och anges med största mått i två dimensioner. Variablerna matas in på MD Anderson Cancer Center hemsida och patienten blir indelad i en av fyra riskgrupper: RCB-0 till RCB-III. För detaljerad beskrivning av analysen och inrapportering i analysverktyget hänvisas till hemsidan vid MD Anderson Cancer Center [35]. Utvärdering med RCB ska utföras vid önskemål från kliniker.

PD-L1 analys

Immunhistokemisk färgning och analys av PD-L1 är i dagsläget ett krav för ställningstagande till behandling med anti-PD-L1, s.k. checkpoint-hämmare vid metastatisk trippelnegativ bröstcancer [36]. Det är viktigt att poängtera att olika checkpoint-hämmare har egna, specifika validerade analyspaneler vilka inkluderar antikropp, reagens, plattform och avläsningsalgoritm. Beställning, utförande och besvarande av analyser måste därför vara tydligt inriktade och beskrivna för varje frågeställning. I nuläget finns endast en godkänd analysmetod för bröstcancer; PD-L1 SP-142 assay. Men fältet ändras snabbt och nya metoder och terapier lär tillkomma. För bedömning krävs utbildning. Vg se detaljerad beskrivning av analysen på tillverkarens hemsida. Analysen utförs på begäran från kliniker.

Genexpressionsprofilering

Morfologisk subtypning av den invasiva tumören är av begränsat kliniskt värde. Som komplement kan genexpressionsprofilering (GEP) utföras vilket möjliggör både biologisk och klinisk relevant subtypning [37]. Det finns ett flertal kommersiella metoder som ger prognostisk och i vissa fall behandlingsprediktiv information vid ER-positiv primär bröstcancer [38-40]. Till detta tillkommer forskningsprojekt som förväntas kunna appliceras i rutinpatologin [41].

Den i Skandinavien mest etablerade GEP utförs genom analys av 50 geners uttryck, så kallad PAM50 [40]. Den kombineras med kliniska data till en ”risk-of-recurrence-score” som har ett prognostiskt värde vid postmenopausal primär ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer. Geneexpressionsanalys utförs efter beställning från kliniker.

Bildanalys

Manuell mikroskopisk räkning av immunhistokemiskt färgade vävnadssnitt för biomarköranalys är tidskrävande och brister i reproducerbarhet. Idag finns flera validerade program för bildanalys av biomarkörer från digitaliserade vävnadsbilder [42]. Digital bildanalys kan med fördel integreras i laboratorieinformationssystemet, i synnerhet för Ki67. Digital patologi möjliggör också utveckling av mer avancerade bildanalytiska system baserat på artificiell intelligens [43, 44]. Sådana tekniker kan snart komma att användas för en rad kliniska applikationer, till exempel som beslutsstöd till patologen och för prognostisk analys.

Genomisk profilering – DNA analys

Genomisk profilering av tumören med DNA-sekvensering utförs rutinmässigt för t ex lungcancer [45] men det finns ett ökande behov av sekvensering även av bröstcancer. Mutationer i HER2, BRCA, ESR1, PIK3CA och ev NTRK har ett prognostiskt och/eller behandlingsprediktivt värde [46-48] vid avancerad sjukdom. Bred genomisk profilering kommer bli ett viktigt komplement till morfologisk diagnostik och kan identifiera behandlingsgrundande DNA-förändringar [49]. Dessa förändringar kan inte hittas med klassiska histopatologiska tekniker såsom immunhistokemi eller in situ hybridisering. På flertalet svenska molekylärpatologiska enheter finns idag möjlighet att analysera mindre genpaneler. Genomic Medicine Sweden är en landsomfattande akademisk satsning som syftar till att integrera breda och validerade genpaneler i rutinsjukvården framöver [50]. Men redan idag finns kommersiella CE-IVD godkända metoder tillgängliga för bred genomisk profilering [51, 52].

Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet bör användas. Den makroskopiska beskrivningen är inte del av standardsvaret.

Makrofoto, eventuellt med stöd av digital programvara, kan användas för dokumentation.

Operationspreparat

Storlek på preparatet och på eventuell hud samt markering och eventuell tuschning registreras. Tumörstorlek och resektionsmarginaler skall mätas makroskopiskt och användas för patologisk/röntgenologisk korrelation men behöver inte beskrivas i remissens svarsdel.

Det är centralt att den kliniska tumörbeskrivningen (tumörstorlek, antal, lokalisering) och eventuell tumörmarkering, kan korreleras och spåras genom den makroskopiska beskrivningen, och därmed till den mikroskopiska diagnosen.

Sentinel node

Storlek på SN anges med ett mått per lymfkörtel.

Axillpreparat

Ingen.

Kompletterande mastektomi, excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Storlek på preparatet och eventuell hud samt markering registreras. Lokalisation och storlek av eventuellt ärr på huden samt storlek av eventuellt ärrområde i bröstet registreras.

Mikroskopiutlåtande

Cytologimaterial

Förutom en beskrivande diagnos kan ett system med svarskoder användas.

Biopsier

Förutom en beskrivande diagnos kan ett system med svarskoder användas.

Partiell mastektomi och mastektomi

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet bör användas. Nedanstående överensstämmer med de variabler som registreras i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer.

Preparat med invasiv cancer

Svarsparametrar
Preparattyp. Mastektomi, bröstbevarande kirurgi/sektor. Tidigare biopsi, ev neoadjuvant behandling.

Preparatstorlek. Mått/vikt

Sida. Höger eller vänster.

Tumörplacering. Vid mastektomi kan klockslag med klockslag 1–12, och avstånd till mamill anges. Retromamillärt anges med kl. 0. Vid partiell mastektomi är relation till mamill ofta inte bevarad och tumörens lokalisation kan istället beskrivas med relation till eventuell tumörmarkering (nål, preparatröntgen) eller position i resektatet.

Morfologisk subtyp (se Klassificering av tumören samt Koder och beteckningar) [1].

Multifokalitet (flera invasiva tumörhärdar med benign bröstvävnad eller in situ vävnad mellan). Anges med ja, nej eller diffus växt. Med diffus växt avses finfördelad eller diskontinuerlig tumörväxt utan välavgränsad tumörkropp. Antal invasiva tumörer som är åtskilda av antingen in situ cancer eller benign bröstvävnad anges.

Mikroskopisk storlek av största invasiva focus, mm. Det största måttet av 3 dimensioner anges i mm.

Samlad storlek av alla in situ och invasiva foci (extent), mm. Definieras som område (area eller volym) innehållande alla maligna strukturer i operationsmaterialet (Invasiv cancer, DCIS, pleomorf och florid LCIS samt tumörengagerade kärl. Obs! Inte ”vanlig” LCIS). Rapporteras som den största av 3 dimensioner i mm.

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från invasiv cancer, mm. Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning.

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från DCIS, mm. Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning bestämmer avstånd från DCIS till sidoresektionsrand. Resektionsmarginal för vanlig LCIS rapporteras ej.

Histologisk grad (NHG). Körtelgrad + kärngrad + mitosgrad = totalpoäng. NHG anges som grad 1, grad 2 eller grad 3, alternativt ej bedömbart eller uppskattad NHG vid till exempel små tumörer eller ej utfört vid komplett respons efter neoadjuvant behandling.

Östrogenreceptor, %. Registreras som uppskattat procent positiva kärnor i hela snittet. Besvaras som procent-andel positiva celler, ej utfört eller ej bedömbart.

Progesteronreceptor, %. Som för östrogenreceptor.

HER2 protein. Anges med 0, 1+, 2+, 3+, ej utfört eller ej bedömbart.

ISH HER2. Anges med negativ/positiv, ej utfört, ej bedömbart. Ange även antal HER2-kopior, antal CEP17-kopior samt kvot.

Ki67 index, %. Anges som global score, medelvärde Ki67 enl ovan. I svaret anges även cut-off värden och grupp.

sTIL, %. Vid trippelnegativ cancer, innan påbörjad systemisk behandling. Andel stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (se ovan).

Kärlinväxt. Peritumoral kärlinväxt bedöms på HE-färgade snitt som förekommande, inte förekommande eller ej bedömbart. I enstaka fall kan immunhistokemisk undersökning med endotelmarkörer vara av värde. Kärlinväxt inrapporteras inte till nationella kvalitetsregistret.

Synpunkter på mikrofoto
Mikroskopisk fotodokumentation och digital mätning/markering av tumörstorlek eller storlek av lymfkörtelmetastaser kan med fördel användas för att illustrera och dokumentera de histopatologiska fynden.

Systemisk preoperativ (neoadjuvant) behandling
Patologisk respons. Ange om patologisk komplett respons, partiell respons eller ingen respons. Vid önskemål ange RCB-score (se ovan).

Om systemisk preoperativ behandling övervägs krävs preoperativ diagnostik med biopsi med biomarkörbestämning och tumörgradering som vägledning för behandling.
Biomarkörbestämning och gradering upprepas på eventuell resttumör, då behandlingen kan påverka biomarköruttrycket. Den neoadjuvanta behandlingen ger stora förändringar i histologin och tumören kan gå i total regress. Även normalvävnad påverkas av behandlingen [53]. Därför är det mycket viktigt att tumörområdet är markerat före behandlingen. Detta kan göras med klips inlagda vid biopsitagning, med tusch på huden ovanpå tumören eller med kolmarkering av tumören i bröstet. Innan omhändertagning av preparatet måste patologen ha exakt information om tumörlokalisation och antal tumörer. Axillära lymfkörtlar efter neoadjuvant behandling anges med antal undersökta, antal med metastas och största metastasdiameter. Förekomst av förändringar talande för total regress av metastas (fibros, hämosiderofager, xanthogranulomatös inflammation, osv) ska rapporteras.

Preparat med in situ cancer

Svarsparametrar
Sida. Höger eller vänster

Tumörplacering, kl. Använd klockslag. Retromamillärt anges med kl. 0.

Histologisk typ. Duktal cancer in situ, lobulär cancer in situ eller annan specificerad typ.

Multifokalitet (flera härdar av in situ med benign bröstvävnad mellan). Anges med ja eller nej.

Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm. Det största måttet av tre dimensioner i mm.

Samlad storlek av alla duktal cancer in situ foci (extent), mm. Anges som den största av tre dimensioner i mm.

Minsta avstånd till sidokant från in situ cancer, mm: Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning.

Kärngrad. Anges som kärngrad 1, 2, 3 eller ej bedömbart.

Nekros. Anges med ja, nej eller ej bedömbart

Mikroinvasion. Ja/Nej

Sentinel node

Svarsparametrar
Intraoperativ undersökning. Anges med ja eller nej

Sida. Höger eller vänster

Antal sentinel nodes. Antal sentinel nodes undersökta med sentinel node-teknik.

Antal sentinel nodes med ITC. Antal sentinel nodes med isolerade tumörcellsclusters där största härd mäter ≤0,2 mm och innehåller < 200 tumörceller i ett snitt. För definition av ITC ses [32].

Antal positiva sentinel nodes. Antal sentinel nodes med metastas där den största härd mäter > 0,2 mm eller innehåller > 200 tumörceller i ett snitt. Ange antal mikro- och/eller makrometastser.

Storlek största metastasen, mm. Storleken anges i mm och tumörhärdar < 2 mm anges med decimal.

Svarsparametrar för non sentinel nodes och för axill är desamma som för sentinel nodes.

Kompletterande mastektomi, excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Beskrivning av histologin och underlag för diagnos.

Koder och beteckningar

SNOMED-kodning

Topografikoderna följer SNOMED II med tillägget 1 = höger, 2 = vänster, 9 = sida okänd.

Följande T-koder kan användas:

T04000 Bröst UNS (används ibland för kvinnligt bröst, annars är den korrekta koden egentligen enligt nedan T04010)

Vidare används även:

T04020 Kvinnligt bröst, höger

T04030 Kvinnligt bröst, vänster

T04040 Manligt bröst

T04050 Manligt bröst, höger

T04060 Manligt bröst, vänster

T04800 Bröst hö + vä

T04100 Mamill

De som önskar topografikoda mer detaljerat kan använda följande T-koder, som således ej är obligatoriska:

T04001 Retromamillärt

T04002 Övre inre kvadranten

T04003 Nedre inre kvadranten

T04004 Övre yttre kvadranten

T04005 Nedre yttre kvadranten

T04010 Kvinnligt bröst

T04200 Areola

T04280 Axillary tail (bröst)

Tumörnomenklaturen (morfologikoderna, M-koderna) i SNOMED II kapitel 8 och 9 sammanfaller med få undantag med SNOMED III, WHO och ICD-O. SNOMED II kan således användas med uppdateringar från senaste WHO (2019) och ICD-O (v.3).

Siffran i M-kodens 5:e position användes på sedvanligt vis: 0 = benignt, 1 = malignitetsmisstanke/borderline, 2 = in situ cancer, 3 = invasiv malignitet, 6 = metastas, 9 = oklart om primär eller sekundär malignitet.

Vanligt förekommande SNOMED-koder för bröstförändringar enligt WHO.

För översiktens skull har även icke-cancerösa förändringar medtagits

EPITELIALA TUMÖRER	
Invasiv duktal cancer / invasivt carcinom NST	85003
Invasiv lobulär cancer	85203
Tubulär cancer	82113
Invasiv kribriform cancer	82013
Mucinös cancer	84803
Invasiv apokrin cancer/cancer med apokrin differentiering	84013
Invasiv mikropapillär cancer	85073
Metaplastisk cancer	85753
Ovanliga cancerformer	
Neuroendokrin tumör	82403
Sekretorisk cancer	85023
Acinic cell cancer	85503
Mucoepidermoid cancer	84303
Polymorf cancer	85253
Prekursorlesioner	
Duktal cancer in situ	85002
Lobulär cancer in situ	85202
Epiteliala-myoepiteliala tumörer	
Pleomorft adenom	89400
Adenomyoepiteliom	89830
Adenoidcystisk cancer	82003
Papillära lesioner	
Intraduktalt papillom	85030
Intraduktal papillär cancer	85032
Inkapslad papillär cancer (stadieindelas som in situ-cancer)	85042
Solid papillär cancer (stadieindelas som in situ-cancer)	85092

Benigna epiteliala proliferationer	
Skleroserande adenos	74200
Apokrin adenos	74200
Mikroglandulär adenos	74200
Fibroadenos	74200
Radierande (stråligt) ärr Komplex skleroserande lesion	49061 74220
Adenom (tubulärt/lakterande/apokrint/duktalt)	81400
Intraduktal epitelial hyperplasi (UDH)	76080
Intraduktal epitelial hyperplasi med atypi (ADH)	76085
MESENKYMALA TUMÖRER	
Nodulär fasciit	88280
Myofibroblastom	88250
Desmoid-typ fibromatos	88211
Inflammatorisk myofibroblastisk tumör	88251
Hemangiom	91200
Pseudoangiomatös stromal hyperplasi (PASH)	72430
Granularcellstumör	95800
Neurofibrom	95400
Schwannom	95600
Lipom	88500
Liposarkom	88503
Angiosarkom	91203
Rhabdomyosarkom	89003
Osteosarkom	91803
Leiomyom	88900
Leiomyosarkom	88903
FIBROEPITELIALA TUMÖRER	
Fibroadenom	90100
Phyllodestumör	90201
Benign	90200
Borderline	90201
Malign	90203

Hamartom	75500
TUMÖRER I BRÖSTVÅRTAN	
Adenom (Nipple adenoma)	85060
Syringomatös tumör	84070
Mb Paget	85403
MALIGNT LYMFOM	
Diffust storcelligt B-cellslymfom	96873
METASTASER	xxxx6
TUMÖRER I MANLIGT BRÖST	
Gynekomasti	71000
Cancer, invasiv	85003
Cancer, in situ	85002
Övriga koder	
Strålförändring	11600
Fettvävsnekros	54110
Laktation, graviditet	79000
Gångectasi	32100
Protes, implantat	15800
Förkalkning	55400

Tilläggsregistreringar

I det nationellt kvalitetsregister för bröstcancer registreras den första bröstcancern (invasiv eller in situ) i höger respektive vänster bröst. Kvalitetsregistret för bröstcancer (NKBC) innehåller patologidata och för närvarande fyller patologer, kirurger, sjuksköterskor eller sekreterare manuellt i ett formulär med data som senare överförs i ett on-lineregister. På vissa håll i landet fyller man i data direkt i registret. Arbete pågår för att skapa en gemensam databas för patologisvar och registrering i kvalitetsregistret i laboratorieinformationssystemet. Patologivariabler (enligt standardsvar) ska matas in i databasen genom ett separat fönster i datasystemet. En kopia förs in i patologisvaret och data skickas automatisk till kvalitetsregistret. Detta kräver att variabler i den lokala laboratoriedatabasen, i databasen på regionalt cancercentrum och i det nationella kvalitetsregistret är helt kongruenta. För komplett lista på parametrar som ska rapporteras hänvisas till NKBC, RCC.

Kvalitetsindikatorer

Följande kvalitetsindikatorer rekommenderas för både biopsier och operationspreparat vid invasiv cancer:

- **Morfologisk gradering enligt NHG (NHG 1 / NHG 2 / NHG 3)**
- **ER-status (positiv / negativ)**
- **HER2-status (positiv / negativ)**
- **Ki67-grupp (låg / intermediär / hög)**
- **Histopatologisk respons efter neoadjuvant behandling enl AJCC/TNM (komplett respons/ partiell respons / ingen respons)**

Författare (KVAST-gruppen för bröstpatologi)

Johan Hartman (sammankallande), Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm.
Johan.hartman@ki.se

Anna Ehinger, Universitetssjukhuset, Lund

Anikó Kovács, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Helena Olofsson, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Eugenia Colon-Cervantes, Unilabs S:t Göran, Stockholm

Sten Stemme, Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm

Suzanne Johansson, Länssjukhuset i Kalmar

Referenser

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 2002;41(3A):154-61.
3. Lundgren C, Bendahl PO, Borg A, Ehinger A, Hegardt C, Larsson C, et al. Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2019;178(2):459-67.
4. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Putti TC, Smeds J, et al. Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. Cancer Res. 2006;66(21):10292-301.
5. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(4):262-72.
6. Acs B, Fredriksson I, Rönnlund C, Hagerling C, Ehinger A, Kovács A, et al. Variability in Breast Cancer Biomarker Assessment and the Effect on Oncological Treatment Decisions: A Nationwide 5-Year Population-Based Study. Cancers. 2021;13(5).
7. Start RD, Flynn MS, Cross SS, Rogers K, Smith JH. Is the grading of breast carcinomas affected by a delay in fixation? Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1991;419(6):475-7.
8. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK ;: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(2):93-9.
10. Khoury T, Sait S, Hwang H, Chandrasekhar R, Wilding G, Tan D, et al. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2009;22(11):1457-67.
11. Robertson S, Rönnlund C, de Boniface J, Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. Breast cancer research and treatment. 2019;174(3):795-805.
12. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(21):2601-8.
13. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Nationellt vårdprogram Bröstcancer. Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/.
14. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2005;365(9472):1687-717.
15. Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, Wienert S, Loibl S, Klauschen F. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. Breast. 2015;24 Suppl 2:S67-72.

16. Denkert C, Loibl S, Muller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(11):2786-93.
17. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(10):1061-9.
18. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(22):1656-64.
19. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo LA, Arun I, Badve SS, Bane AL, et al. Analytical validation of a standardised scoring protocol for Ki67 immunohistochemistry on breast cancer excision whole sections: an international multicentre collaboration. Histopathology. 2019;75(2):225-35.
20. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science (New York, NY). 1989;244(4905):707-12.
21. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. Semin Cancer Biol. 1999;9(2):125-38.
22. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. The lancet oncology. 2011;12(3):236-44.
23. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(16):1659-72.
24. Rantalainen M, Klevebring D, Lindberg J, Ivansson E, Rosin G, Kis L, et al. Sequencing-based breast cancer diagnostics as an alternative to routine biomarkers. Sci Rep. 2016;6:38037.
25. Ross DS, Zehir A, Cheng DT, Benayed R, Nafa K, Hechtman JF, et al. Next-Generation Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ERBB2) Amplification Status: Clinical Validation in the Context of a Hybrid Capture-Based, Comprehensive Solid Tumor Genomic Profiling Assay. J Mol Diagn. 2017;19(2):244-54.
26. Ross JS, Gay LM, Wang K, Ali SM, Chumsri S, Elvin JA, et al. Nonamplification ERBB2 genomic alterations in 5605 cases of recurrent and metastatic breast cancer: An emerging opportunity for anti-HER2 targeted therapies. Cancer. 2016;122(17):2654-62.
27. Rakha EA, Starczynski J, Lee AH, Ellis IO. The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. Histopathology. 2014;64(5):609-15.
28. Lin L, Sirohi D, Coleman JF, Gulbahce HE. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists 2018 Focused Update of Breast Cancer HER2 FISH Testing GuidelinesResults From a National Reference Laboratory. Am J Clin Pathol. 2019;152(4):479-85.

29. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(20):2105-22.
30. Group ITW. International Immuno-Oncology. Biomarker Working Group on Breast Cancer. Available from: https://www.tilsinbreastcancer.org/.
31. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. Adv Anat Pathol. 2017;24(5):235-51.
32. Edge SB. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed: Springer; 2017.
33. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(28):4414-22.
34. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(7):1280-91.
35. MD Anderson Cancer Center. Residual Cancer Burden Calculator: The University of Texas. Available from: http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3.
36. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(22):2108-21.
37. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. Nature reviews Clinical oncology. 2012;9(1):48-57.
38. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(8):717-29.
39. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. The New England journal of medicine. 2004;351(27):2817-26.
40. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(8):1160-7.
41. Saal LH, Vallon-Christersson J, Hakkinen J, Hegardt C, Grabau D, Winter C, et al. The Sweden Cancerome Analysis Network - Breast (SCAN-B) Initiative: a large-scale multicenter infrastructure towards implementation of breast cancer genomic analyses in the clinical routine. Genome medicine. 2015;7(1):20.
42. Stalhammar G, Fuentes Martinez N, Lippert M, Tobin NP, Molholm I, Kis L, et al. Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29(4):318-29.

43. Robertson S, Azizpour H, Smith K, Hartman J. Digital image analysis in breast pathology-from image processing techniques to artificial intelligence. Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine. 2018;194:19-35.
44. Acs B, Hartman J. Next generation pathology: artificial intelligence enhances histopathology practice. The Journal of pathology. 2020;250(1):7-8.
45. Shames DS, Wistuba, II. The evolving genomic classification of lung cancer. The Journal of pathology. 2014;232(2):121-33.
46. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer discovery. 2013;3(2):224-37.
47. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nature genetics. 2013;45(12):1446-51.
48. Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase alpha-Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(13):1291-9.
49. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nature medicine. 2017;23(6):703-13.
50. GMS. Genomic Medicine of Sweden. Available from: https://genomicmedicine.se/.
51. Janusinfo. NT-rådet (nya terapier) Stockholm. Available from: https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/saarbetarvi/rollerochkontaktuppgifter/roller/ntradetnyaterapier.5.4771ab7716298ed82ba5e87.html.
52. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. Nat Biotechnol. 2013;31(11):1023-31.
53. Murray M. Nonneoplastic alterations of the mammary epithelium can mimic atypia. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009;133(5):722-8.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se